TAG–NACHT–RHYTHMIK DER PLASMA–RENINAKTIVITÄT UND PLASMA–ALDOSTERONKONZENTRATION BEI JUGENDLICHEN ESSENTIELLEN HYPERTONIKERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
ANDREA VOGT geb. DIRKX
aus Plauen

Bonn 1979

TAG–NACHT–RHYTHMIK DER PLASMA–RENINAKTIVITÄT UND PLASMA–ALDOSTERONKONZENTRATION BEI JUGENDLICHEN ESSENTIELLEN HYPERTONIKERN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
ANDREA VOGT geb. DIRKX
aus Plauen

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter : Prof. Dr. K. O. Stumpe
2. Gutachter : Prof. Dr. A. Romahn

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Bonn
Direktor : Professor Dr. F. Krück

Druck : Richard Schwarzbold, Witterschlick b. Bonn

Für meine Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0038

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S Seite

A. EINLEITUNG 6

B. METHODIK

I. Untersuchtes Patientenkollektiv 1o
II. Untersuchung der circadianen Rhythmik der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter stationären Bedingungen 11
III. Untersuchung der stimulierten Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter ambulanten Bedingungen 13
IV. Analytische Methoden 13

C. ERGEBNISSE

I. Grenzwerthypertoniker
a. Untersuchung der circadianen Rhythmik der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter stationären Bedingungen 16
b. Untersuchung der stimulierten Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter ambulanten Bedingungen 23
II. Stabile Hypertoniker
a. Untersuchung der circadianen Rhythmik der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter stationären Bedingungen 27
b. Untersuchung der stimulierten Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter ambulanten Bedingungen 31

D. DISKUSSION 40

E. ZUSAMMENFASSUNG 46

F. LITERATURVERZEICHNIS 48

A. EINLEITUNG

Die Pathogenese der essentiellen Hypertonie ist ungeklärt. Da das Oktapeptid Angiotensin II die am stärksten vasokonstriktorische Substanz darstellt, ist dem Renin-Angiotensin-System immer wieder eine kausale Rolle in der Entwicklung der Hypertonie zugeschrieben worden.

Renin ist ein Enzym, das in den granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Nieren produziert wird. Unter seiner Wirkung entsteht aus dem in der Leber synthetisierten $alpha_2$-Globulin Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I. Angiotensin I besitzt nur eine schwache Gefäßwirkung; es wird durch ein überall im Körper vorhandenes Converting-Enzym vorwiegend im Lungenkreislauf in das Oktapeptid Angiotensin II überführt (66). Das gebildete Angiotensin II wird durch verschiedene Angiotensinasen schnell in inaktive Peptide und Aminosäuren zerlegt. Doch eine gewisse Menge gelangt in den allgemeinen Kreislauf und erhöht die Sekretion des Aldosterons (62).
Die Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Systems.

Sowohl Angiotensin II als auch Aldosteron können auf zwei verschiedenen Wegen eine Erhöhung des Blutdrucks bewirken.
Angiotensin II induziert eine Vasokonstriktion mit Erhöhung des peripheren Widerstandes.
Aldosteron führt über eine Zunahme der renal-tubulären Rückresorption von Natrium und Wasser zu einer intravasalen Volumenvermehrung, die ihrerseits eine Steigerung des Herzzeitvolumens induziert. Das erhöhte Herzzeitvolumen kann so zu einem Ansteigen des Blutdrucks führen.

Die Renin-Sekretion kann durch folgende Faktoren beeinflußt werden (21) :
1. durch Barorezeptoren in den afferenten Arteriolen der Niere, die auf eine Änderung der Wandspannung antworten (7,8,72,86).

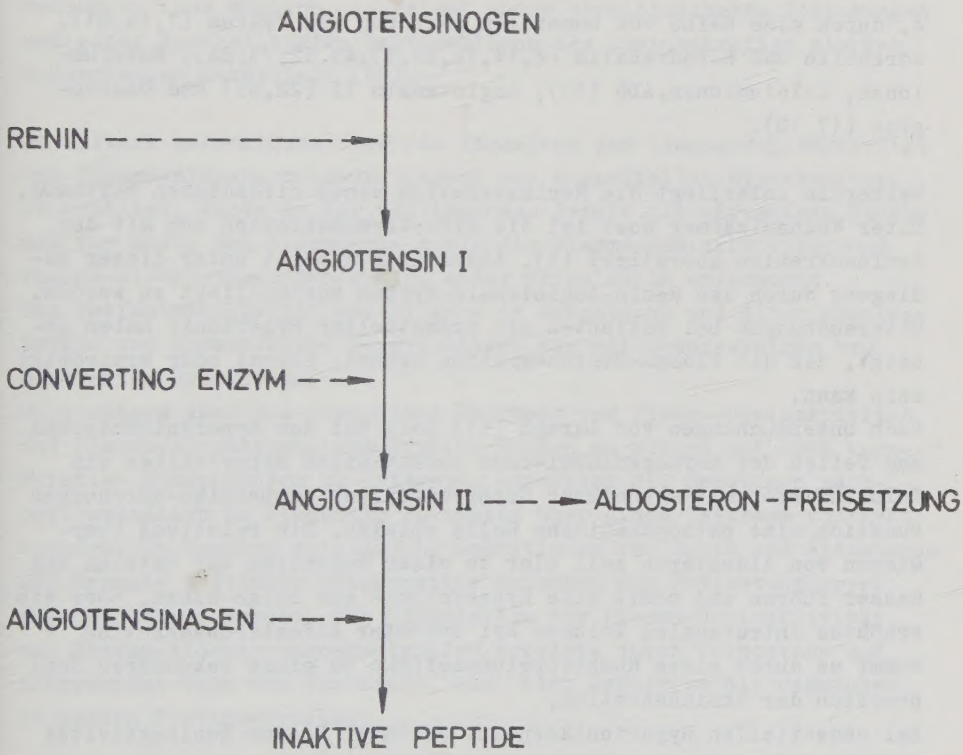

Abb. 1 : Schematische Darstellung des
Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

2. durch Chemorezeptoren, die in der Macula densa des distalen Tubulus der Niere lokalisiert sind und auf eine Änderung des intratubulären Natriumangebotes reagieren (56,71,74,75).

3. durch den Sympathikus, der über eine Tonuserhöhung zu einer Vasokonstriktion führen kann 62,54).

4. durch eine Reihe von humoralen Faktoren wie Kalium (1,1o,81), Adrenalin und Noradrenalin (4,14,16,22,33,43,52,73,84), Natriumionen, Calciumionen,ADH (65), Angiotensin II (22,65) und Oestrogene (17,18).

Weiterhin unterliegt die Reninsekretion einem circadianen Rhythmus. Unter kochsalzarmer Kost ist die Aldosteronsekretion eng mit der Reninsekretion korreliert (3). Aldosteron scheint unter dieser Bedingung durch das Renin-Angiotensin-System kontrolliert zu werden. Untersuchungen bei Patienten mit essentieller Hypertonie haben gezeigt, daß die Plasma-Reninsekretion erhöht, normal oder erniedrigt sein kann.
Nach Untersuchungen von Laragh (51) soll bei den hyporeninämischen und Teilen der normoreninämischen essentiellen Hypertoniker ein Volumenfaktor mit sekundärer Suppression der sympathiko-adrenergen Funktion eine pathogenetische Rolle spielen. Ein relatives Überwiegen von Aldosteron soll hier zu einer Retention von Natrium und Wasser führen und somit eine Hypervolämie zur Folge haben. Über ein erhöhtes intravasales Volumen bei erhöhter Aldosteronsekretion kommt es durch einen Rückkoppelungseffekt zu einer sekundären Suppression der Reninsekretion.
Bei essentiellen Hypertonikern mit erhöhter Plasma-Reninaktivität soll eher eine Vasokonstriktion der Arteriolen und eine erhöhte sympathische Aktivität im Vordergrund stehen. Die erhöhte Reninsekretion könnte hier einerseits durch eine verminderte renale Durchblutung, andererseits durch direkten Einfluß des erhöhten Sympathikotonus bedingt sein.
Da das Renin-Angiotensin-System sowohl das intravasale Volumen als auch den Gefäßtonus beeinflußt, reflektiert die essentielle Hypertonie nach Laragh eine primäre oder sekundäre reaktive Störung dieses Systems.

Diese Befunde und Hypothesen konnten von anderer Seite nicht bestätigt werden. Die Ursache für diese Diskrepanz liegt möglicherweise in unterschiedlichen Untersuchungsverfahren, verschiedenen Kriterien bei der Auswahl der Patienten oder methodischen Schwierigkeiten bei der Reninbestimmung. Außerdem sind Aussagen aufgrund von Einzelmessungen kaum möglich, da selbst unter physiologischen Bedingungen und einer kontrollierten Natriumbilanz die Reninsekretion starken Schwankungen unterliegt (68).

Um weitere Aufschlüsse über das Verhalten der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration bei essentiellen Hypertonikern zu erhalten, wurde in der vorliegenden Arbeit die circadiane Rhythmik von Renin und Aldosteron sowie die Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter Stimulation untersucht.
Das Patientenkollektiv stellt eine in Geschlecht und Alter homogene Gruppe von essentiellen Hypertonikern dar mit grenzwertigem bzw. manifestem Hypertonus.
Um Aussagen über die circadiane Rhythmik der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration machen zu können und auch kurzfristige Schwankungen zu erfassen, erfolgten die Messungen halb- bzw. stündlich am liegenden Patienten über einen Zeitraum von acht Stunden. So konnten episodische Sekretionen von Renin und Aldosteron als Ursache möglicher Unterschiede zwischen den Patientengruppen ausgeschlossen werden. Die Stimulation der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration erfolgte durch Orthostase und intravenöse Gabe von Furosemid. Auch hier erfolgten die Messungen in kurzen Zeitintervallen.

B. METHODIK

I. Untersuchtes Patientenkollektiv

Die Untersuchungen wurden an 36 männlichen Patienten durchgeführt. Alle Patienten hatten eine essentielle Hypertonie.
Bei 9 Patienten zeigte sich bei dreimaliger Blutdruckkontrolle eine Erhöhung des Blutdrucks über 16o/95 mmHg. Hier wurde eine stabile Hypertonie angenommen.
27 Patienten zeigten den Befund einer Grenzwerthypertonie mit mittleren Blutdruckwerten zwischen 14o/9o und 16o/95 mmHg. Bei diesen Patienten fanden sich neben Werten, die im Grenzbereich lagen, gelegentlich Blutdruckwerte über 16o/95 mmHg sowie auch unter 14o/9o mmHg.
Weibliche Patienten wurden zu den Untersuchungen nicht herangezogen, da sowohl die Plasma-Reninaktivität (PRA) (17,18,19) als auch die Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) (46) oestrogenabhängig sind und demzufolge während des weiblichen Zyklus bzw. durch Einnahme oestrogenhaltiger Kontrazeptiva eine für die Fragestellung der Arbeit störende Variation erfahren könnten.
Männer jüngeren Alters wurden bevorzugt, denn verschiedene Untersuchungen sprechen dafür,daß PRA und PA wie bei Normalpersonen auch bei essentiellen Hypertonikern mit dem Alter sinken (13,19,62,66,76).
Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 2o und 25 Jahren.
Bei allen Hypertonikern wurde zum Ausschluß einer sekundären Hypertonie als Folge von primärem Hyperaldosteronismus, renovasculärer oder renoparenchymatöser Veränderungen, Phäochromocytom, Cushing-Syndrom, Aortenisthmusstenose neben einer exakten klinisch-körperlichen Untersuchung und der üblichen apparativen und Labordiagnostik folgende Untersuchungen durchgeführt :
EKG, Röntgen des Thorax, Abdomenleeraufnahme, intravenöses Urogramm, Bestimmung der Katecholamin- und 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung im 24 Std.Urin sowie t_3-t_4-Test.
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lagen im Normbereich.
Die augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrundes ergab bei 3 von 27 Patienten mit Grenzwerthypertonie und bei 2 von 9 Patienten mit stabilem Hypertonus einen Fundus hypertonicus von I nach der Keith-Wagener-Barker-Skala.

Da kein Anhalt für eine neurogene Hypertonie bestand, konnte bei jedem der Patienten die Diagnose "Essentielle Hypertonie" gestellt werden.
Keiner der Patienten hatte vor der Untersuchung Diuretika, beta-Blocker oder andere antihypertensive Medikamente genommen.

II. Untersuchung der circadianen Rhythmik von PRA und PA unter stationären Bedingungen

Bei allen Patienten wurden PRA und PA während der Nacht bestimmt. Zur Erlangung optimaler Ruhebedingungen fanden die Untersuchungen bei den streng liegenden Patienten in einem abgedunkelten, ruhigen Raum statt. Die Patienten lagen von 2o bis 6 Uhr. Die Blutentnahmen zur Bestimmung von PRA und PA fanden von 22 bis 24 Uhr stündlich, danach bis 6 Uhr morgens halbstündlich statt.
Die Serumelektrolyte Natrium und Kalium wurden von 22 bis 6 Uhr in zweistündlichen Intervallen bestimmt.
Die obengenannte Untersuchungszeit wurde gewählt, weil zwischen der ersten (22.oo bis 24.oo Uhr) und der zweiten Schlafphase (oo.oo bis o6.oo Uhr) signifikante Unterschiede in der Renin- und Aldosteronsekretion bestanden (45,46). In vorausgegangenen Untersuchungen konnte ein kontinuierlicher Anstieg sowohl der Plasma-Reninaktivität als auch der Plasma-Aldosteronkonzentration in der Zeit zwischen 22.oo und o4.oo Uhr beobachtet werden (69,72).
Die Blutentnahmen erfolgten durch eine in der Vena cephalica liegende Wassermann-Stahlkanüle der Größe 1,2 x 4,o mm. Sie störten den Schlaf der Patienten in der Regel nicht.
Die Messung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz fand von 22.oo bis o6.oo Uhr in zweistündlichen Intervallen statt. Als Blutdruckmesser dienten Geräte vom Typ "Erkameter" mit stehender Quecksilbersäule. Die Messung fand stets am rechten Oberarm statt.
Die Pulsfrequenz wurde durch Palpation des distalen Radialispulses über eine Dauer von 6o Sekunden bestimmt.
Einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Untersuchung vermittelt die Abbildung 2.

Abb. 2 : Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Untersuchung der circadianen Rhythmik der Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) unter stationären Bedingungen

R : Beginn der Bettruhe

O : Bestimmung von PRA und PA

● : Messung des Blutdrucks und Bestimmung der Serumelektrolyte Natrium (Na^+) und Kalium (Ka^+)

II. Untersuchung der stimulierten Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter ambulanten Bedingungen

Bei allen Patienten wurden PRA und PA nach Stimulation unter ambulanten Bedingungen untersucht. Zu diesem Zweck wurden PRA, PA, Natrium und Kalium in Serum und Urin, Blutdruck und Puls bestimmt. Die Untersuchung dauerte insgesamt sechs Stunden, von o8.oo bis 14.oo Uhr. Die Patienten waren gebeten worden, am Untersuchungstag ein kleines Frühstück zu sich zu nehmen, auf Kaffee und Tee zu verzichten und nicht zu rauchen.
Zur Ermittlung der Ruhewerte von Blutdruck und Puls erfolgten von 1o.oo bis 12.oo Uhr stündliche Messungen am liegenden Patienten. Um 12.oo Uhr wurde außerdem die 1.Blutentnahme im Liegen vorgenommen. Danach standen die Patienten sieben Minuten. Anschließend erfolgte die 2.Blutentnahme sowie Blutdruck- und Pulsmessung im Stehen. Nach der Blutentnahme erhielten die Patienten 4o mg Furosemid (Lasix^{R}) intravenös zur Stimulation der Reninsekretion. Nach sofort erfolgter Entleerung der Blase sammelten die Patienten den 24 Std.Urin zur Bestimmung der Natriumexkretion nach Diuretikagabe. Die Patienten wurden angehalten, in den folgenden zwei Stunden langsam im Klinikgelände umherzugehen,längeres Stehen und Sitzen zu vermeiden. Um 14.oo Uhr erfolgte die 3.Blutentnahme sowie Blutdruck-und Pulsmessung.
Über den zeitlichen Ablauf der Untersuchung informiert die Abbildung 3.

III. Analytische Methoden

Zur Bestimmung von PRA und PA wurden jeweils 5 ml Blut aus der Vene entnommen. Das Blut wurde in vorgekühlte, evakuierte Glasröhrchen eingefüllt, die Dinatriumäthylentetraacetat enthielten (1 mg EDTA/ 1 ml Blut). Die Blutproben wurden bis zur Zentrifugation bei o Grad Celsius aufbewahrt und anschließend in einer Kühlzentrifuge bei 3ooo Umdrehungen pro Minute zwanzig Minuten lang zentrifugiert. Das dabei gewonnene Plasma wurde im Eisbad sofort abpippetiert und bei minus 25 Grad Celsius eingefroren.

Zur Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium wurden je 2 ml

Abb. 3 : Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Untersuchung der stimulierten Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) unter ambulanten Bedingungen

O : Bestimmung von PRA und PA

● : Messung des Blutdrucks und Bestimmung der Serumelektrolyte Natrium (Na^+) und Kalium (K^+)

Ⓛ : Intravenöse Injektion von Lasix^R (Furosemid)

Blut aus der Vene entnommen. Das Blut wurde in evakuierte Glasröhrchen gefüllt, welche kleine Kunststoffkügelchen enthielten. Sofort wurde das Blut zentrifugiert und bei plus 4 Grad Celsius aufbewahrt. Natrium und Kalium in Serum und Urin wurden mit einem Flammenphotometer vom Typ IL-343 der Firma Instrumentation Laboratory Inc., Laxington, Mass., USA gemessen.

Die Plasma-Reninaktivität wurde radioimmunologisch nach der Methode von Haber und Mitarbeiter ermittelt (4o). Nach dreistündiger Inkubation von 1 ml Plasma bei 37 Grad Celsius, während der aufgrund der Reninaktivität aus dem $alpha_2$-Globulin Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I entsteht, dessen Hydrolyse durch Zugabe der drei metallbindenden Reagentien EDTA, Dimercaptol und 8-Hydroxychinolin unterbunden wird, kann das kumulierte Angiotensin I radioimmunologisch gemessen werden. Die Plasma-Reninaktivität wird in Nanogramm Angiotensin I pro Milliliter Plasma und drei Stunden Inkubationszeit angegeben (ng/ml/3h). Der Normbereich beim liegenden Patienten liegt zwischen o,3 und 3,o ng/ml/3h.

Die Plasma-Aldosteronkonzentration wurde unter Verwendung eines sensitiven und hochspezifischen Antikörpers durch Radioimmunoassay nach Vetter und Mitarbeiter bestimmt (137, 138,139). Dazu wird 1 ml Plasma mit Methylenchlorid extrahiert. Die nach Zentrifugation gewonnene Methylenphase wird verdampft und der Rückstand mit Phosphatpuffer (pH 7,4) wieder in Lösung gebracht. Nach Zugabe einer bekannten Menge ^{3}H-Aldosterons und des spezifischen Antikörpers wird in dieser Pufferlösung nach 16-stündiger Inkubation bei 4 Grad Celsius und anschließender Trennung von gebundenem und freiem Hormon mittels Aktivkohle die Aldosteronkonzentration bestimmt. Der Normbereich beim liegenden Patienten beträgt 2o bis 12o Pikogramm pro Milliliter Plasma (pg/ml).

C. ERGEBNISSE

Die zu untersuchenden Patienten wurden hinsichtlich der Höhe ihres Blutdrucks bei dreimaliger ambulanter Kontrollmessung in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Grenzwerthypertoniker mit Blutdruckwerten zwischen 140/90 und 160/95 mmHg und Einzelwerten darunter und darüber.
2. Stabile Hypertoniker, deren Blutdruckwerte stets über 160/95 mmHg lagen.

I. Grenzwerthypertoniker

a. Untersuchung der circadianen Rhythmik der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter stationären Bedingungen

Hinsichtlich der Reninsekretion wi sen die Patienten mit Grenzwerthypertonie einen typischen circadianen Rhythmus der PRA auf. Sie zeigten niedrige Reninwerte vor Mitternacht und hohe Werte in den frühen Morgenstunden. Zwischen 3 Uhr nachts und 5.30 Uhr morgens wurden die höchsten Reninaktivitäten gemessen mit Werten zwischen 2 und 2,3 ng/ml/3h. Bezogen auf den Ausgangswert der um 22 Uhr bei 1,2 ng/ml/3h $\pm$ 0,5 (M $\pm$ SD) lag, entspricht dies fast einer Verdoppelung der Reninaktivitäten.
Die gemittelten Werte der PRA der Grenzwerthypertoniker sind in der Abbildung 4 dargestellt.

Die Messungen der PA ergaben ebenfalls einen typischen Rhythmus mit niedrigen Plasmakonzentrationen in den Abendstunden und einem Anstieg in den frühen Morgenstunden. Im Gegensatz zur PRA, die ihre höchste Aktivität um 3 Uhr nachts aufwies, stieg die PA während der achtstündigen Untersuchungszeit kontinuierlich an. Bis Mitternacht zeigte sie relativ niedrige Werte, nach Mitternacht jedoch betrugen die gemessenen Konzentrationen mehr als ein Dreifaches des Ausgangswertes von 22 Uhr. Die höchsten Werte wurden zwischen 4 und 6 Uhr festgestellt. Sie lagen im Mittel bei 50 bis 60 pg/ml.
In Abbildung 5 sind die mittleren Werte der PA bei den Grenzwerthypertonikern dargestellt.

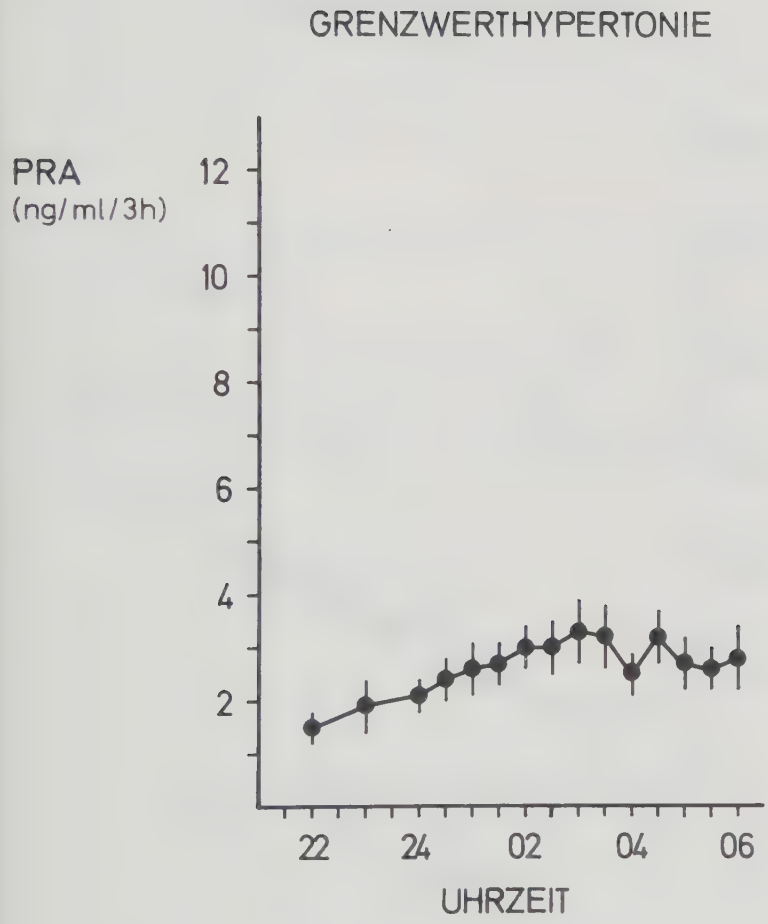

Abb. 4 : Tag-Nacht-Rhythmus der Plasma-Reninaktivität (PRA) bei 27 Patienten mit Grenzwerthypertonie. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte ± SD.

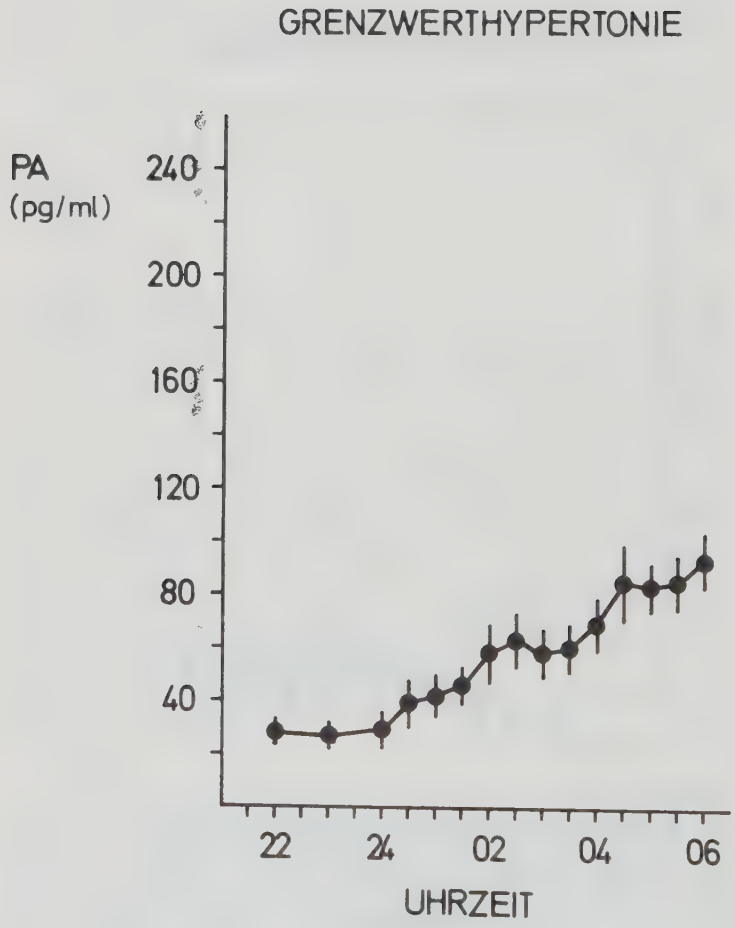

Abb. 5 : Tag-Nacht-Rhythmus der Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) bei 27 Patienten mit Grenzwerthypertonie. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte ± SE.

Der Blutdruck fiel während der achtstündigen Versuchszeit bei allen Patienten kontinuierlich ab und zeigte um 4 Uhr morgens die niedrigsten Werte. Der systolische Blutdruck sank bei den Grenzwerthypertonikern um durchschnittlich 12 mmHg, der diastolische Druck um 6 mmHg. Um 6 Uhr morgens waren systolischer und diastolischer Blutdruck um 2-3 mmHg höher als der tiefste Wert um 4 Uhr. Das Blutdruckverhalten der Grenzwerthypertoniker zeigt die Abbildung 6.

Die Serumelektrolyte Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) lagen während der ganzen Nacht bei allen Messungen im Bereich der Norm und zeigten keine Veränderungen.

Die Natriumexkretion im 24 Stunden-Urin lag bei den Grenzwerthypertonikern bei 165 mval/l $\pm$ 9,7 (M $\pm$ SE).
Die Abbildungen 7 und 8 zeigen zwei typische Beispiele für die Untersuchungsergebnisse, die an Grenzwerthypertonikern gewonnen werden konnten.

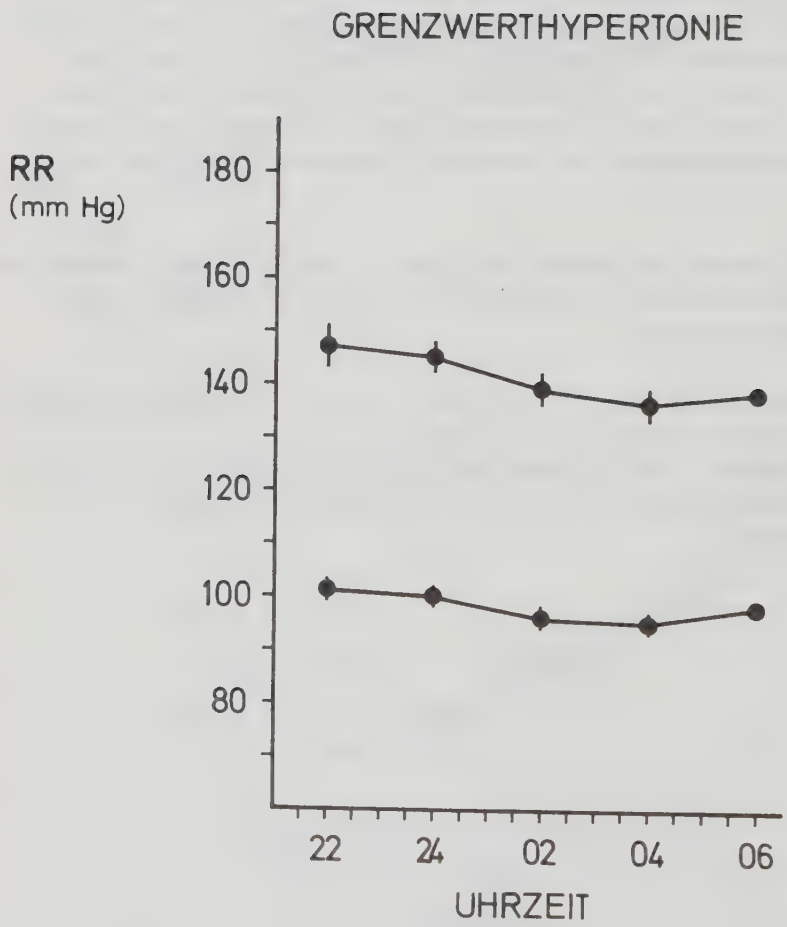

Abb. 6 : Blutdruckverhalten (RR) während der Nacht bei 27 Patienten mit Grenzwerthypertonie. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte ± SE.

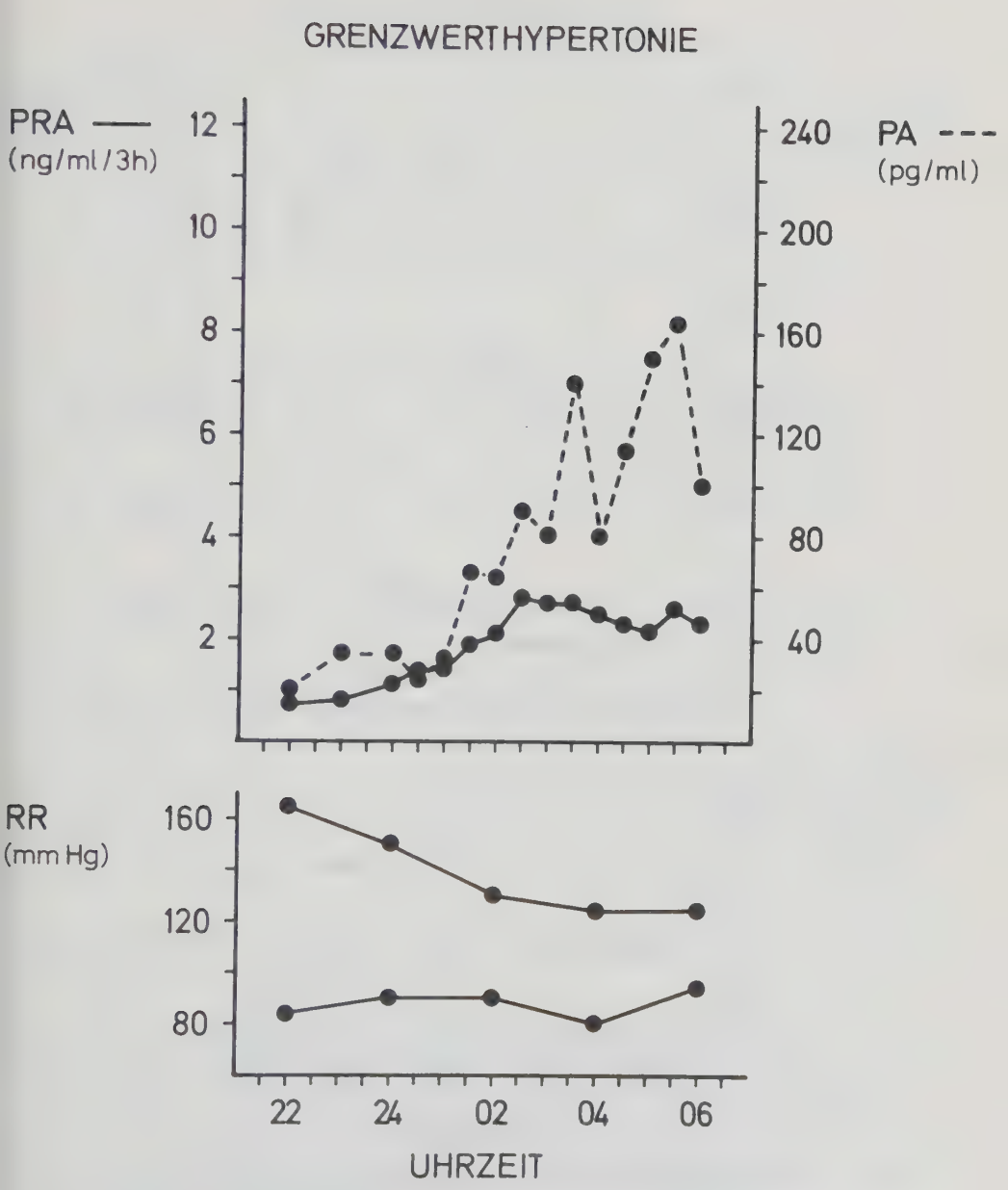

Abb. 7 : Typisches Verhalten der Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) sowie des Blutdrucks (RR) bei einem Grenzwerthypertoniker.

GRENZWERTHYPERTONIE

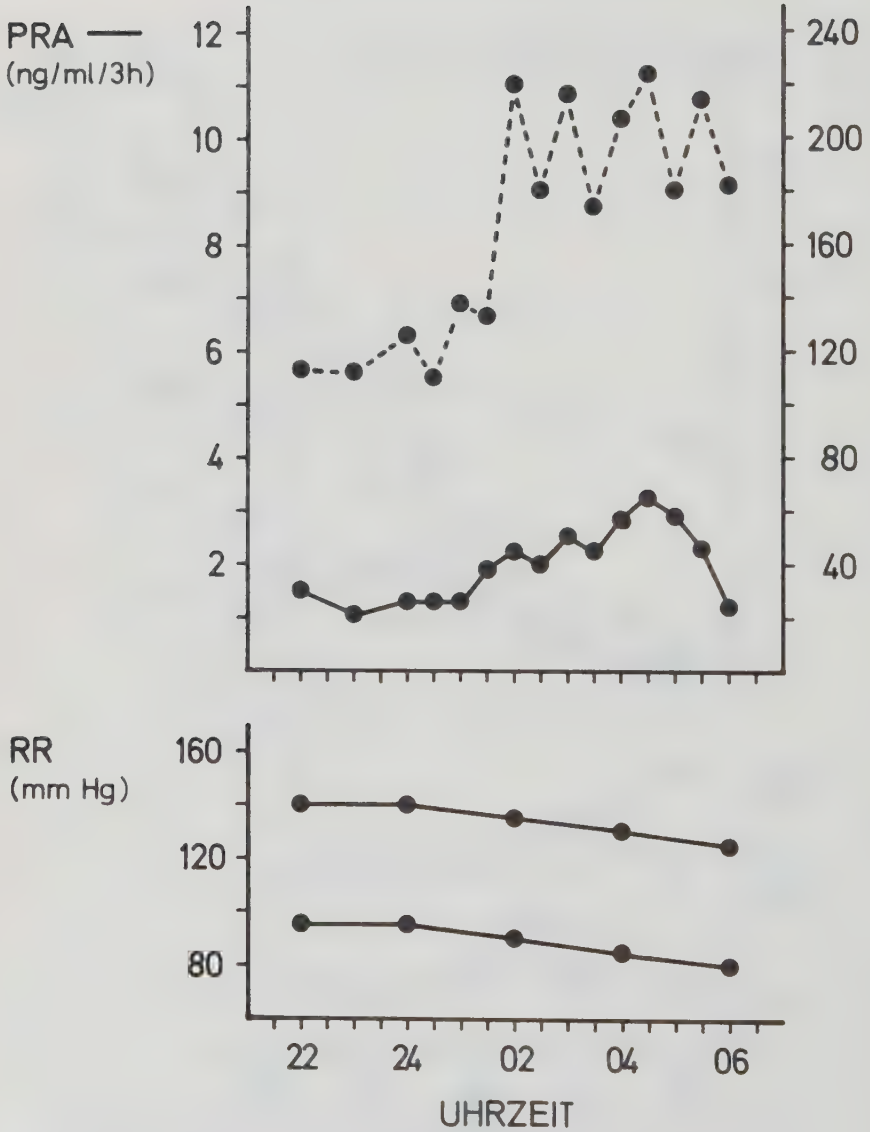

Abb. 8 : Typisches Verhalten der Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) sowie des Blutdrucks (RR) bei einem Grenzwerthypertoniker.

b. Untersuchung der stimulierten Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter ambulanten Bedingungen

Der Ruhewert der PRA lag bei den Grenzwerthypertonikern bei 1,8 ng/ml/3h ± 0,4 (M±SE). Unter siebenminütiger Orthostase stieg er fast auf das Doppelte bis 3,4 ng/ml/3h ± 0,4 (M±SE) an. Nach Stimulation durch intravenöse Gabe von 40 mg Furosemid (Lasix ^{R}) und zwei Stunden Gehen lag die PRA im Mittel bei 7,1 ng/ml/3h ± 0,8 (M±SE),.fast das Vierfache des Ausgangswertes.

Für die PA gilt grundsätzlich das gleiche wie für die PRA. Auch sie war bei den Grenzwerthypertonikern gut stimulierbar. Der Ausgangswert lag bei 56 pg/ml ± (M±SE). Unter Orthostase stieg sie auf 67 pg/ml ± 15 (M±SE) an. Nach Furosemid und zwei Stunden Gehen wurde der höchste Wert von 147 pg/ml ± 18 (M±SE) erreicht. Dies entspricht fast einer Verdreifachung des Ausgangswertes in Ruhe.

Hinsichtlich des Blutdruckverhaltens zeigten die Grenzwerthypertoniker im Durchschnitt Werte im Grenzbereich. Der Ruheblutdruck lag bei 142/97 mmHg, fiel unter Orthostase auf 139/95 mmHg und betrug nach zwei Stunden Gehen 138/95 mmHg. Acht Patienten kollabierten bei der zweiten Blutentnahme und zeigten kurzfristig Blutdruckwerte, die systolisch unter 100 mmHg lagen. Da die Blutdruckmessung für die Untersuchung vor der Blutentnahme durchgeführt wurde, beeinflußten die Werte im Kollaps das Untersuchungsergebnis nicht.

Die Serumelektrolyte Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) lagen bei allen Messungen im Normbereich.

Die Natriumexkretion im 24 Stunden-Sammelurin stieg nach Diuretikagabe von 165 mval/l ± 4,8 (M±SE) auf 195 mval/l ± 5,6 (M±SE) an. Das Verhalten der stimulierten Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration, des Blutdrucks und der Natriumexkretion im 24 Stunden-Sammelurin vor und nach Diuretikagabe sind in Abbildung 9 dargestellt.
Die Abbildungen 10 und 11 zeigen die Untersuchungsergebnisse von zwei charakteristischen Einzelbeispielen aus der Gruppe der Grenzwerthypertoniker.

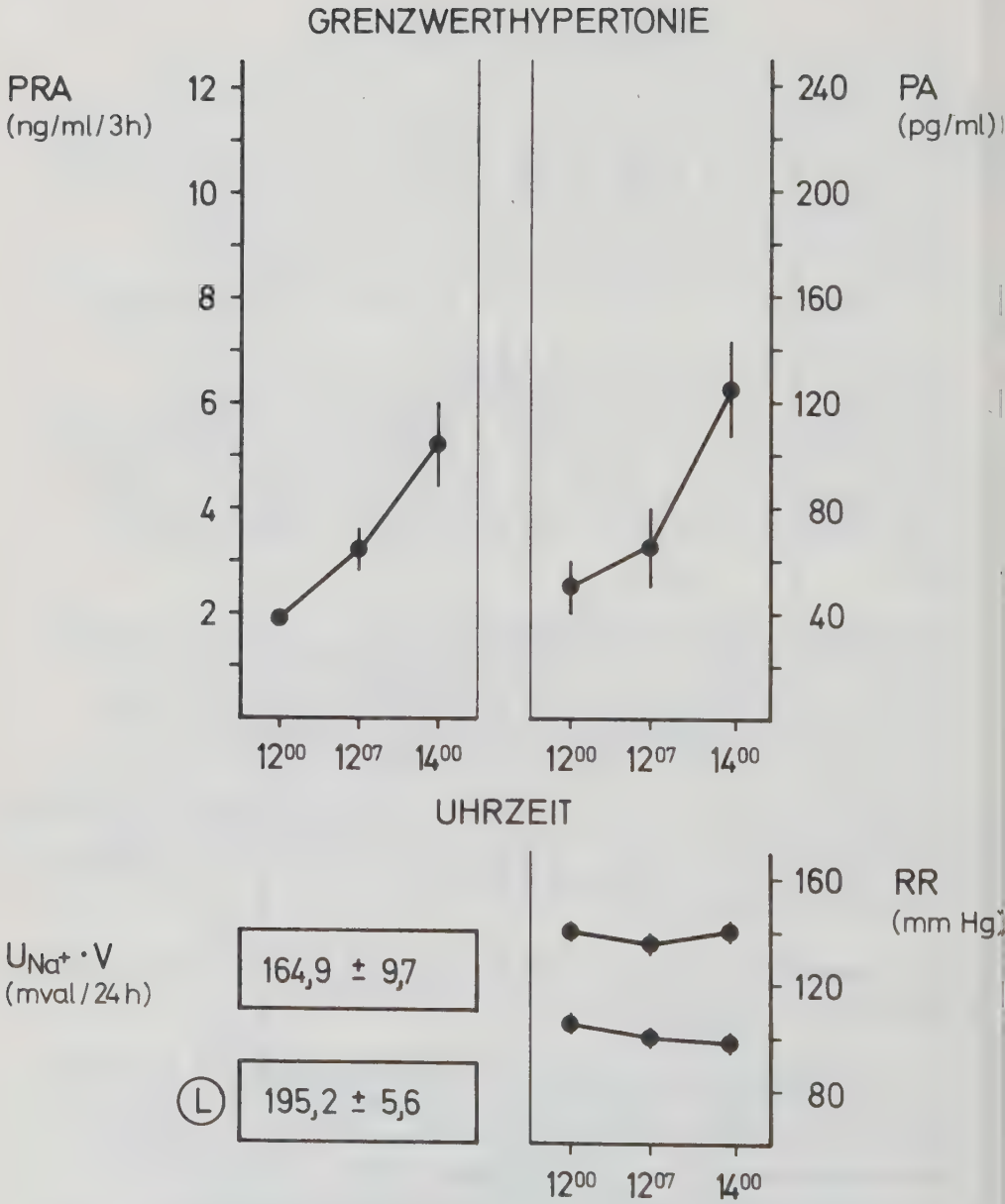

Abb. 9 : Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) nach Stimulation, Blutdruck (RR), Natriumexkretion im 24 Std.Sammelurin vor ($U_{Na^+} \cdot V$) und nach Diuretikagabe L (Lasix^R) bei 27 Grenzwerthypertonikern. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte ± SE.

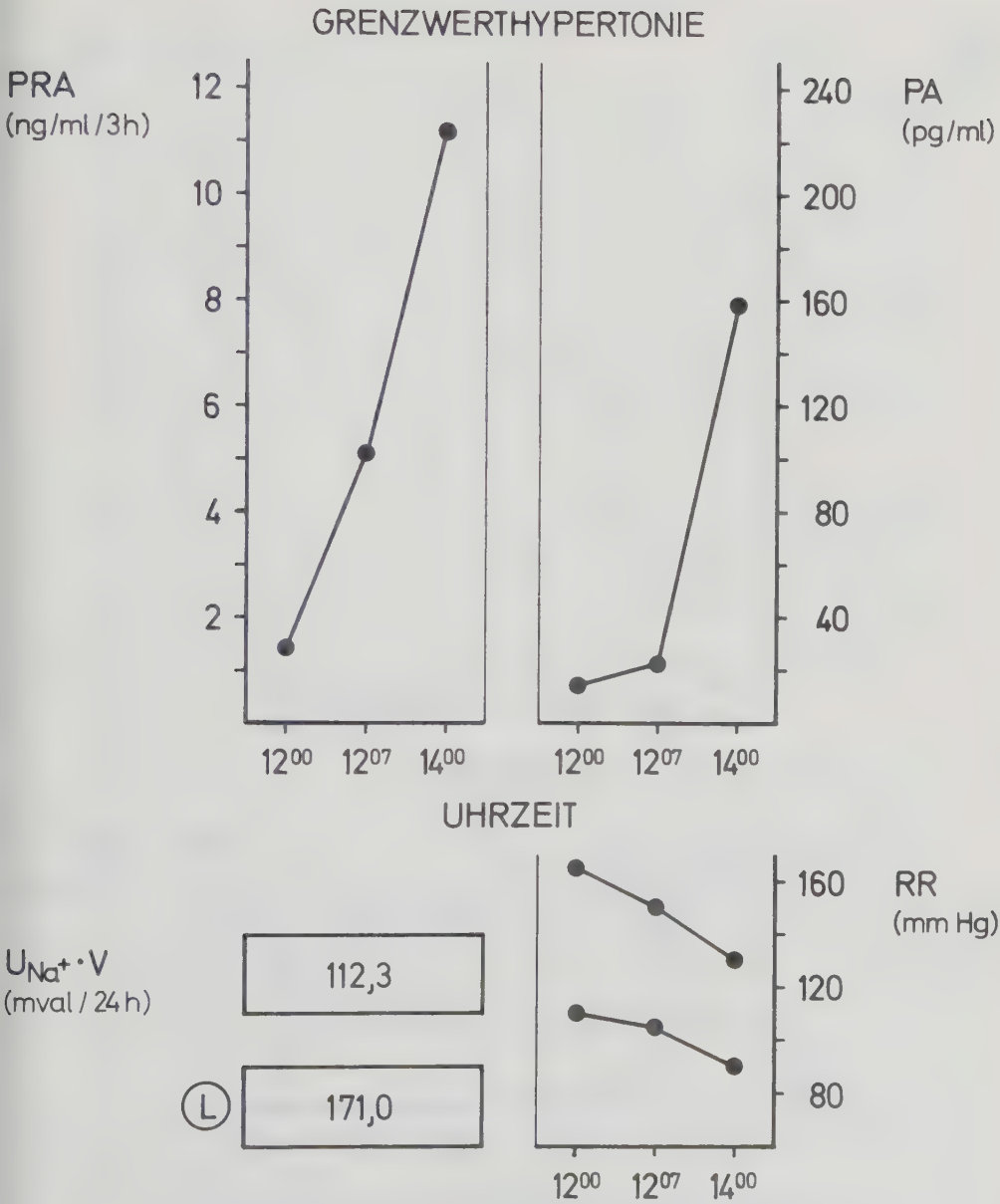

Abb. 10 : Typisches Verhalten der stimulierten Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) , des Blutdrucks (RR) und der Natriumexkretion im 24 Std.Sammelurin vor ($U_{Na^+} \cdot V$) und nach Diuretikagabe L (Lasix®) bei einem Grenzwerthypertoniker.

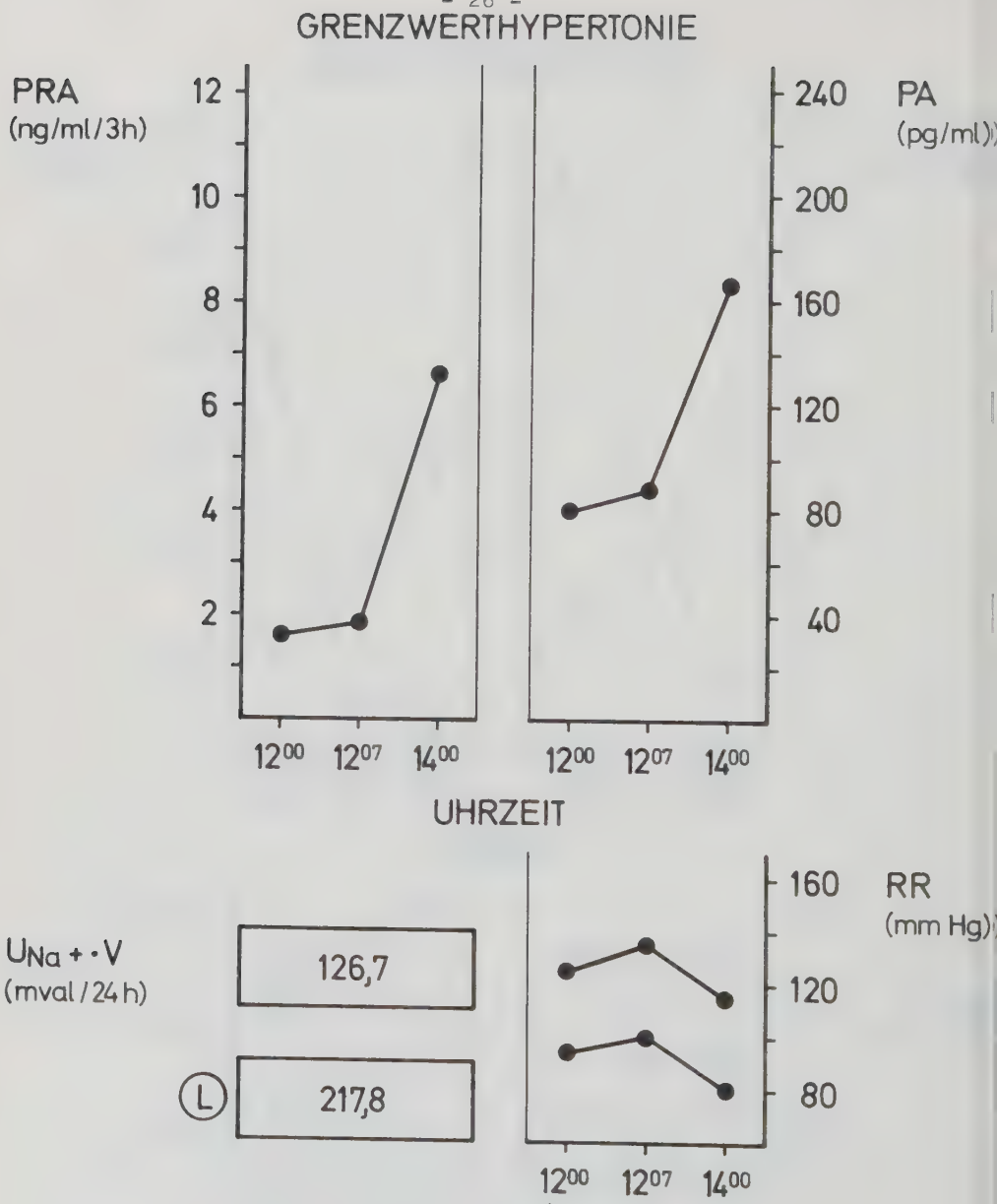

Abb. 11 : Typisches Verhalten der stimulierten Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA), des Blutdrucks (RR) und der Natriumexkretion im 24 Std.Sammelurin vor (U_{Na}+.V) und nach Diuretikagabe L (Lasix^{R}) bei einem Grenzwerthypertoniker.

II. Stabile Hypertoniker

a. Untersuchung der circadianen Rhythmik der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter stationären Bedingungen

Die Patienten mit stabiler Hypertonie zeigten bezüglich der PRA ein völlig anderes Verhalten als die Grenzwerthypertoniker. Die Ausgangswerte waren mit durchschnittlich 0,09 ng/ml/3h deutlich niedriger; ein signifikanter Anstieg in den frühen Morgenstunden fehlte. Die typische circadiane Rhythmik der PRA konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden. Die PRA bewegte sich im Verlauf der Nacht in Werten zwischen 0,09 und 1,35 ng/ml/3h.
Die Mittelwerte der Plasma-Reninaktivität der Patienten mit stabilem Hypertonus sind in Abbildung 12 dargestellt.

Die Messungen der PA ergaben einen typischen circadianen Rhythmus mit niedrigen Plasmakonzentrationen in den Abendstunden und einem Anstieg in den frühen Morgenstunden. Vor Mitternacht lagen die Werte im Durchschnitt unter 40 pg/ml, während sie sich nach Mitternacht zwischen 40 und 65 pg/ml bewegten.
Die Abbildung 13 zeigt die Mittelwerte der Plasma-Aldosteronkonzentration der stabilen Hypertoniker.

Der Blutdruck fiel bei den stabilen Hypertonikern wie bei den Grenzwerthypertonikern während der achtstündigen Untersuchungszeit kontinuierlich ab und zeigte um 4 Uhr morgens die niedrigsten Werte. Der systolische Druck sank um durchschnittlich 22 mmHg, der diastolische Druck um 3 mmHg. Um sechs Uhr morgens lagen systolischer und diastolischer Druck um 2 bis 3 mmHg höher als der tiefste Wert um 4 Uhr.
Das Blutdruckverhalten der Patienten mit stabiler Hypertonie zeigt Abbildung 14.

Die Serumeletrolyte Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) lagen während der ganzen Nacht bei allen Messungen im Bereich der Norm und zeigten keine Veränderung.

Die Natriumexkretion im 24 Stunden-Sammelurin lag mit 115 mval/l $\pm$ 3,8 ($M \pm SE$) niedriger als bei den Grenzwerthypertonikern.

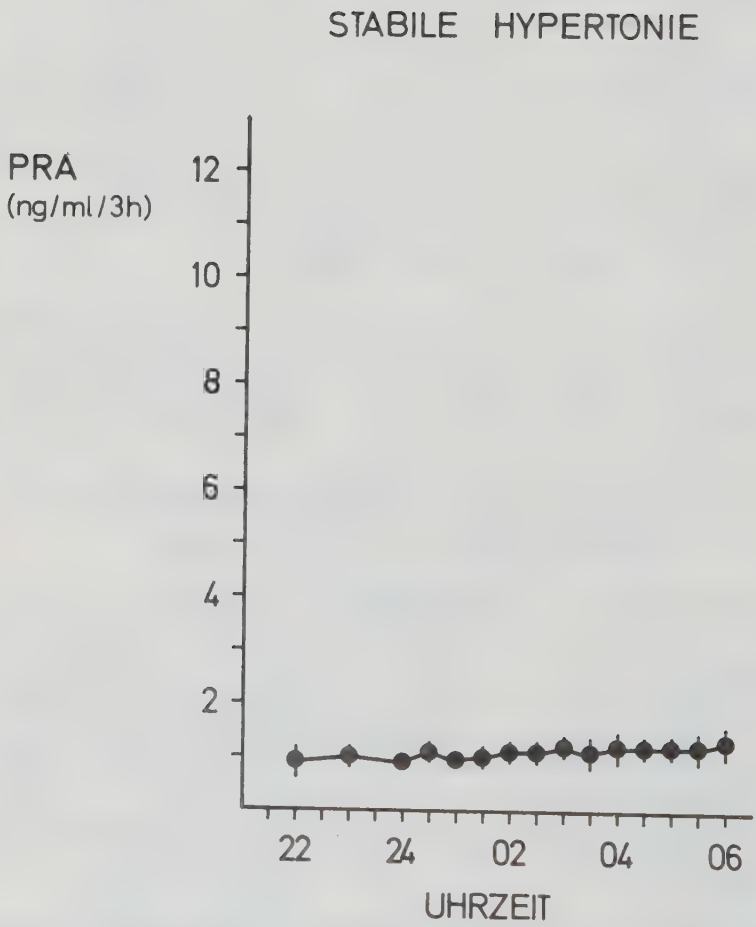

Abb. 12 : Tag-Nacht-Rhythmus der Plasma-Reninaktivität (PRA) bei 9 Patienten mit stabiler essentieller Hypertonie. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte ± SD.

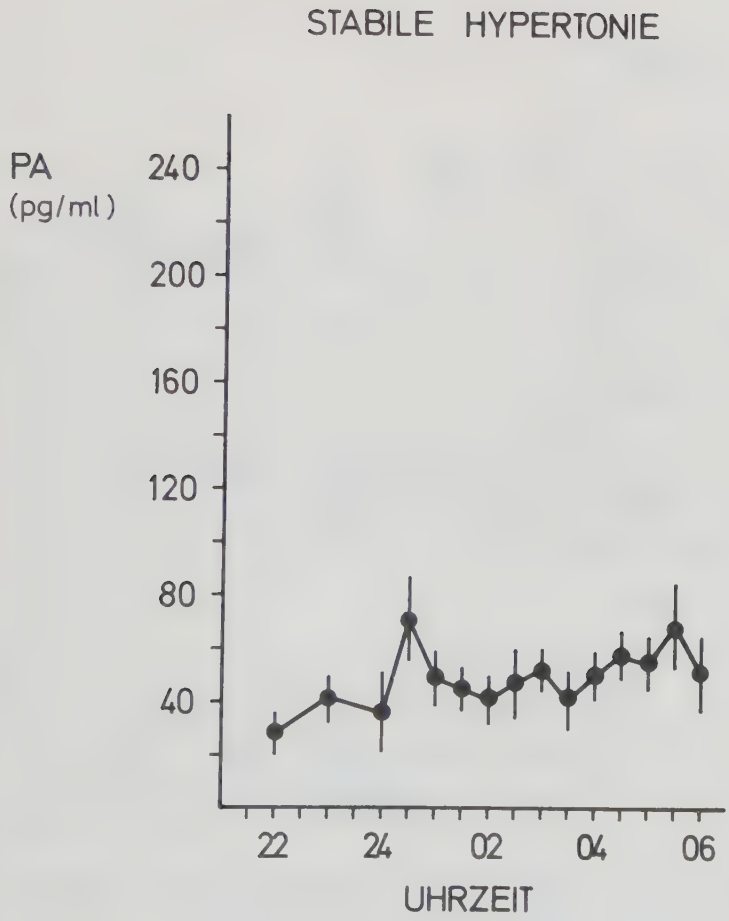

Abb. 13 : Tag-Nacht-Rhythmus der Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) bei 9 Patienten mit stabiler Hypertonie. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte ± SE.

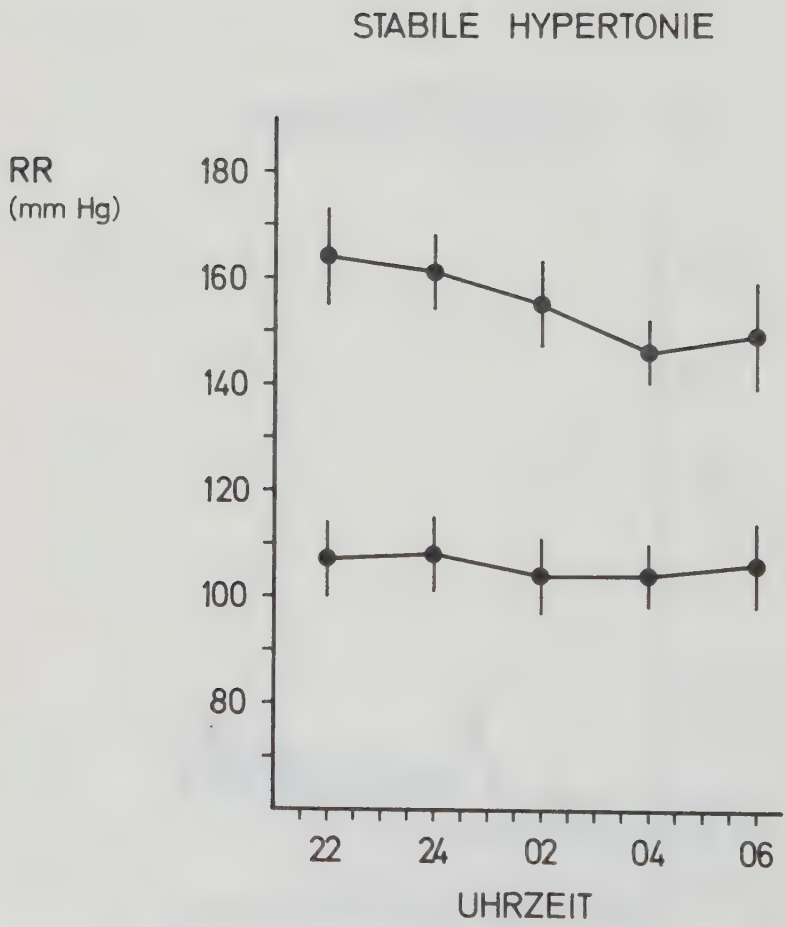

Abb. 14 : Blutdruckverhalten (RR) während der Nacht bei 9 Patienten mit stabilem Hypertonus. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte ± SE.

Zwei repräsentative Beispiele für die Patienten mit stabilem Hypertonus sind in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt.

b. Untersuchung der stimulierten Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration unter ambulanten Bedingungen

Bei den Patienten mit stabiler Hypertonie konnten Renin- und Aldosteronsekretion nicht im gleichen Maße wie bei den Grenzwerthypertonikern stimuliert werden. Der Ruhewert der PRA lag bei 1,2 ng/ml/3h + 0,1 (M±SE), stieg nach Stimulation durch Orthostase um 0,3 ng/ml/3h auf 1,5 ng/ml/3h ± 0,1 (M±SE) an und erreichte nach Stimulation durch intravenöse Gabe von Furosemid und zwei Stunden Gehen ihren Höchstwert von durchschnittlich 3,7 ng/ml/3h ± 0,6 (M±SE). Dies entspricht etwa einer Verdreifachung des Ausgangswertes.

Auch die PA lag bereits im Ausgangswert bei den stabilen Hypertonikern niedriger als bei den Grenzwerthypertonikern. Der Ruhewert betrug 45 pg/ml ± 13 (M±SE) und stieg unter Stimulation durch Orthostase um 5 pg/ml auf 50 pg/ml ± 13 (M±SE) an. Nach Furosemid und zweistündigem Gehen betrug die PA 89 pg/ml ± 19 (M±SE), nicht ganz eine Verdoppelung des Ausgangswertes.

Hinsichtlich des Blutdruckverhaltens zeigten sich ebenfalls charakteristische Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Entsprechend der Einteilung in Grenzwerthypertoniker und stabile Hypertoniker lagen die Blutdruckwerte der stabilen Hypertoniker stets im hypertonen Bereich.
Sie zeigten einen Ruheblutdruck von durchschnittlich 154/101 mmHg, wobei der höchste gemessene Einzelwert bei 195/120 mmHg lag. Nach sieben Minuten Stehen wurde im Mittel ein Blutdruck von 157/105 mmHg

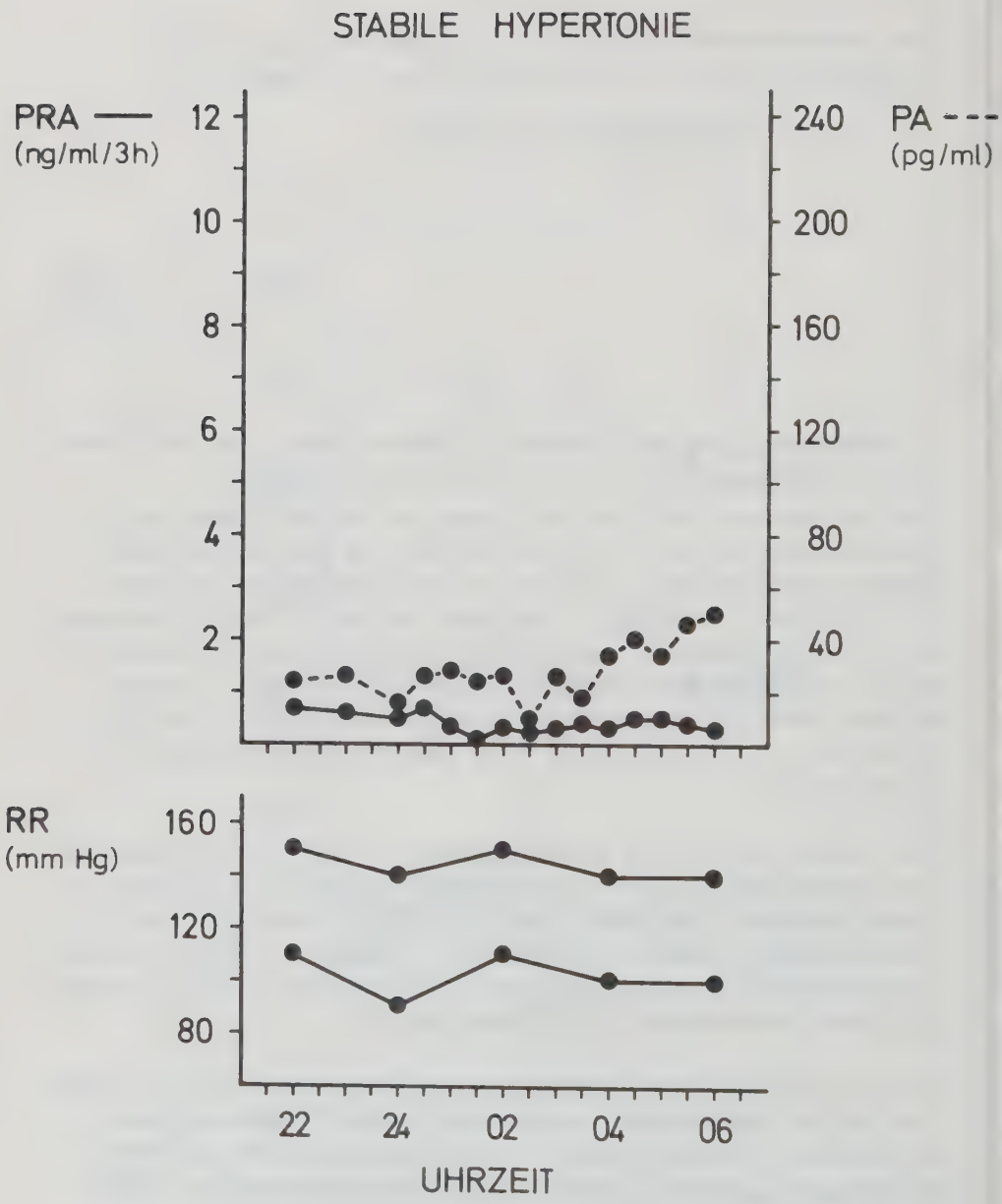

Abb. 15 : Typisches Verhalten der Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) sowie des Blutdrucks (RR) bei einem Patienten mit stabiler Hypertonie.

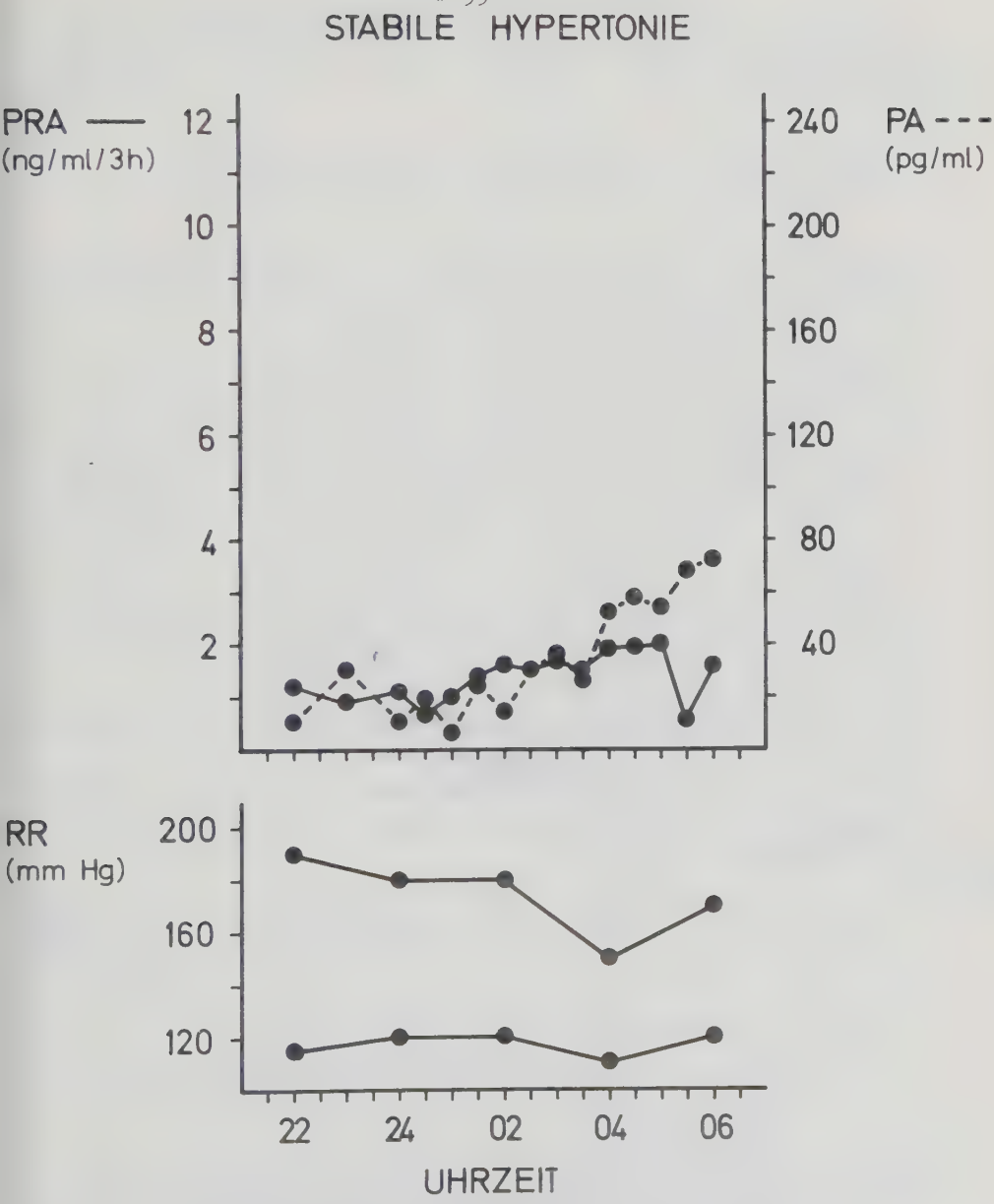

Abb. 16 : Typisches Verhalten der Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) sowie des Blutdrucks (RR) bei einem Patienten mit stabiler Hypertonie.

gemessen. Es zeigte sich bei diesen Patienten keine Neigung zum orthostatischen Kollaps. Nach zwei Stunden Gehen betrug der Blutdruck im Mittel 145/102 mmHg.

Die Serumelektrolyte Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) lagen bei allen Messungen im Normbereich und zeigten keine Schwankungen.

Charakteristische Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen fanden sich in der Natriumexkretion im 24 Stunden Sammelurin nach intravenöser Applikation von 4o mg Furosemid.
Wie bereits erwähnt, war die Natriumausscheidung unter Kontrollbedingungen in den beiden Gruppen nur gering verschieden.
Unter Furosemid stieg sie bei den Grenzwerthypertonikern nur wenig an. Bei den stabilen Hypertonikern dagegen kam es zu einer deutlichen Mehrausscheidung von Natrium im 24 Stunden-Sammelurin. Bei ihnen war ein Anstieg von 115 auf 206 mval/l $\pm$ 6,0 ($M \pm SE$) zu verzeichnen.
Das Verhalten der stimulierten Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration, des Blutdrucks und der Natriumexkretion im 24 Stunden-Sammelurin vor und nach Diuretikagabe zeigt die Abbildung 17.
Zwei charakteristische Einzelbeispiele aus der Gruppe der stabilen Hypertoniker zeigen die Abbildungen 18 und 19.
Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, die sich im Verlauf der Untersuchungen gezeigt haben, sind in Abbildung 20 gegenübergestellt worden.

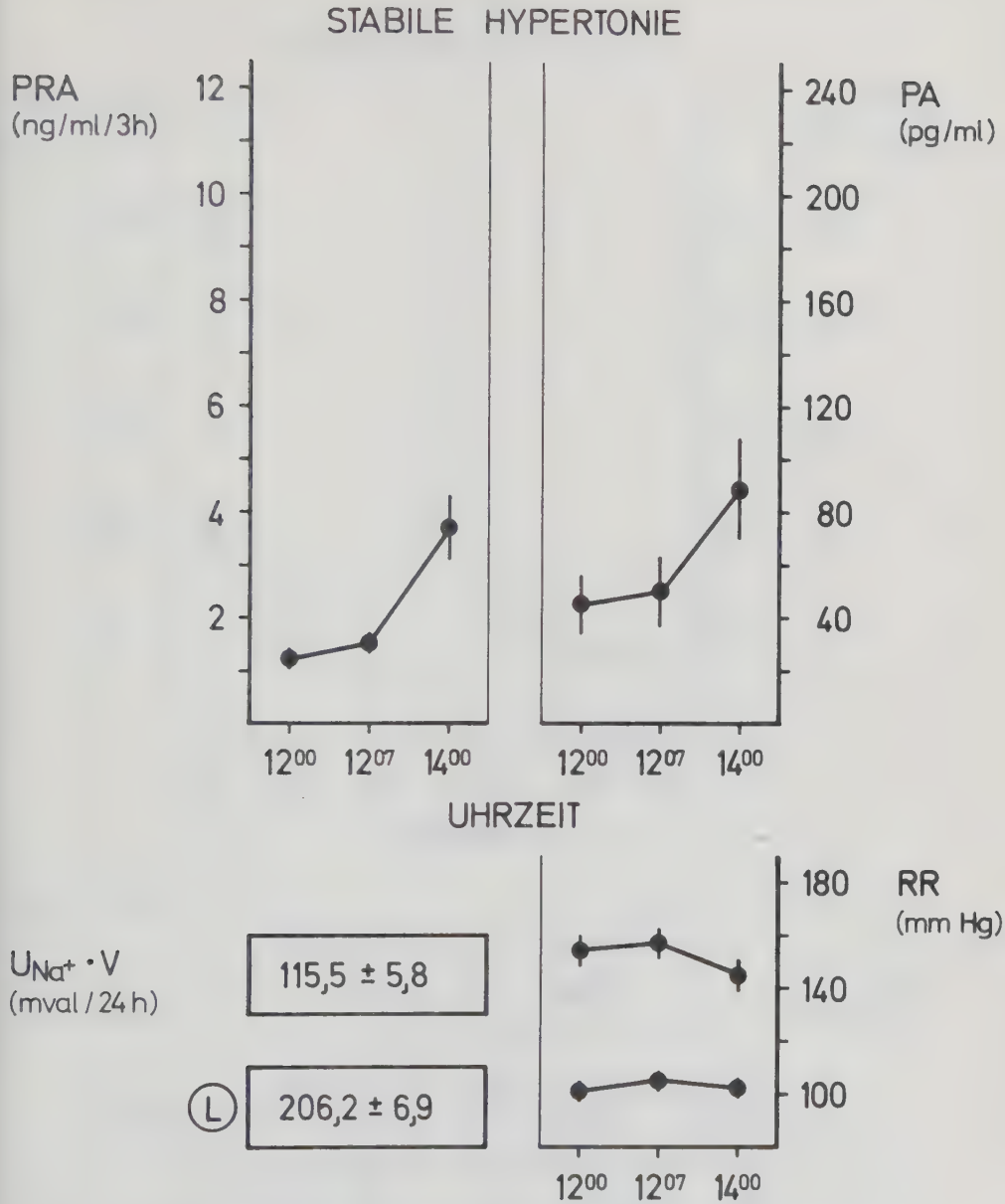

Abb. 17 : Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) nach Stimulation, Blutdruck (RR), Natriumexkretion im 24 Std.Sammelurin vor ($U_{Na}+.V$) und nach Diuretikagabe L (Lasix^{R}) bei 9 stabilen Hypertonikern. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte ± SE.

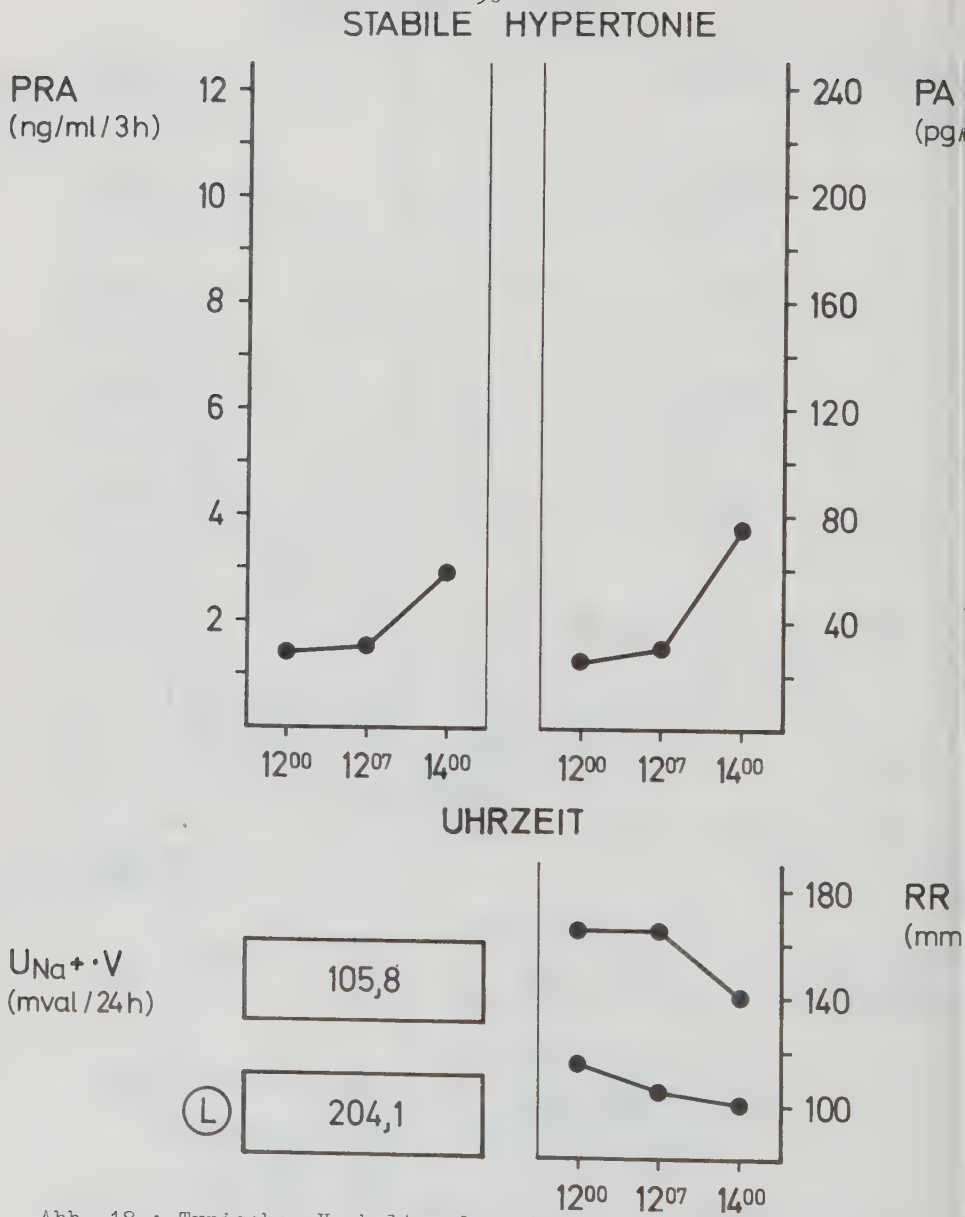

Abb. 18 : Typisches Verhalten der stimulierten Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) , des Blutdrucks (RR) sowie der Natriumexkretion im 24 Std.Sammelurin vor (U_{Na}+.V) und nach Diuretikagabe L (Lasix^{R}) bei einem stabilen Hypertoniker.

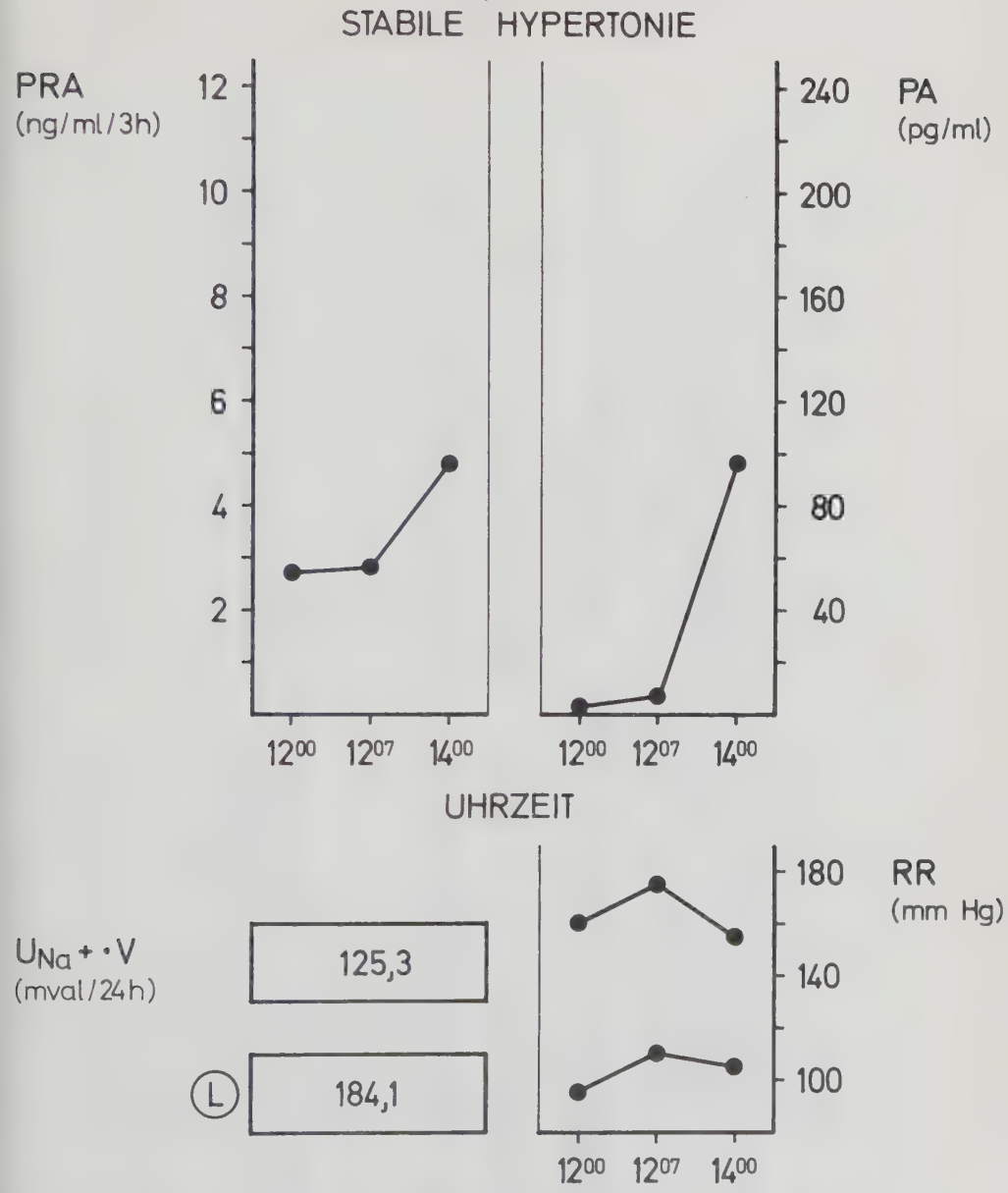

Abb. 19 : Typisches Verhalten der stimulierten Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA), des Blutdrucks (RR) sowie der Natriumexkretion im 24 Std.Sammelurin vor (U_{Na}+.V) und nach Diuretikagabe L (Lasix^{R}) bei einem stabilen Hypertoniker.

Abb. 20, I : Gegenüberstellung der Untersuchungsergebnisse, die an 27 Patienten mit grenzwertiger und 9 Patienten mit stabiler essentieller Hypertonie gewonnen wurden.

I. Untersuchung der circadianen Rhythmik der Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) unter stationären Bedingungen.

	Grenzwerthypertonie	Stabile Hypertonie
1. PRA :	Typische circadiane Rhythmik, hohe Einzelwerte.	Kein circadianer Rhythmus nachweisbar, niedrige Einzelwerte.
2. PA :	Typische circadiane Rhythmik, hohe Einzelwerte.	Circadianer Rhythmus der Sekretion, niedrige Einzelwerte.
3. Na,K :	Elektrolyte im Serum im Normbereich. Natriumexkretion im Urin geringfügig höher als bei den Patienten mit stabiler Hypertonie.	Elektrolyte im Serum im Normbereich. Natriumexkretion geringfügig niedriger als bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie.
4. RR :	Blutdruck grenzwertig.	Blutdruck hyperton.

II. Untersuchung der stimulierten Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) unter ambulanten Bedingungen.

	Grenzwerthypertonie	Stabile Hypertonie
1. PRA	: Hohe Ausgangswerte, gutes Ansprechen auf Stimulation.	Niedrige Ausgangswerte. Kaum stimulierbar.
2. PA	: Höhere Einzelwerte als bei den Patienten mit stabiler Hypertonie. Gutes Ansprechen auf Stimulation	Niedrige Werte. Kaum stimulierbar.
3. Na,K	: Serumelektrolyte im Normbereich. Geringe Steigerung der Natriumexkretion.	Serumelektrolyte im Normbereich. Starker Anstieg der Natriumexkretion nach Diuretikagabe.
4. RR	: Blutdruck grenzwertig. Neigung zum orthostatischen Kollaps.	Blutdruck hyperton. Keine Neigung zum orthostatischen Kollaps.

D. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden 36 Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich des Verhaltens der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration während der Nacht unter stationären Bedingungen und ambulant nach Stimulation mit Furosemid und anschließender aktiver Orthostase untersucht.
Zwischen den Patienten mit Grenzwerthypertonie und den Patienten mit stabilem Hypertonus fanden sich charakteristische Unterschiede in den untersuchten Parametern.

Definitionsgemäß zeigten die Patienten mit Grenzwerthypertonie bei dreimaliger ambulanter Kontrollmessung des Blutdrucks Werte im Grenzbereich zwischen 140/90 und 160/95 mmHg mit Einzelwerten darunter und darüber. Ihr Blutdruck war zeitweise noch im Bereich der Norm, zeitweise im Grenzbereich und gelegentlich eindeutig im pathologischen Bereich. Sie unterschieden sich von Gesunden durch zeitweise hypertone Blutdruckwerte.

Auch ihre Plasma-Reninaktivität (PRA) war nicht grundsätzlich verschieden von der der Normotoniker. Qualitativ zeigten sie die gleiche circadiane Rhythmik der PRA wie Normotoniker (3) mit niedrigen Werten vor Mitternacht und einem Anstieg in den frühen Morgenstunden. Die absoluten Werte lagen allerdings erheblich über denen von Normalpersonen .

Für die Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) galt ähnliches. Auch hier entsprach der Sekretionsrhythmus dem von Normalpersonen (3). Doch auch in diesem Fall lagen die absoluten Werte höher.

PRA und PA entsprachen also bei den Grenzwerthypertonikern denen von Normotonikern in qualitativer Hinsicht. Dagegen zeigten sie quantitativ eine Erhöhung zu Werten im oberen Normbereich und darüber. Aus diesem ähnlichen Verhalten wie bei Gesunden könnte man schliessen, daß sich bei den Grenzwerthypertonikern die Hypertonie noch in einem Anfangsstadium befindet. Doch da auf Befragen bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten eine Hypertonie zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bekannt war und der Blutdruck selten oder nie

gemessen worden war, läßt sich diese Annahme nicht beweisen.

Die Blutdruckerhöhung in den grenzwertigen Bereich war mit einer Erhöhung der PRA und PA verbunden. Ursächlich verantwortlich für diese Fehlregulation des Blutdrucks auf zu hohe Werte ist möglicherweise eine erhöhte sympathische Aktivität.
Die zum Beweis dieser Hypothese erforderliche Messung des Sympathikotonus z.B. durch Bestimmung der Noradrenalinkonzentration oder auch der Dopamin-beta-hydroxylase DBH im Plasma wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Doch einige Hinweise in der Literatur sprechen für die Richtigkeit obiger Annahme.
So untersuchte Esler essentielle Hypertoniker mit normaler und erhöhter PRA sowie Gesunde hinsichtlich ihres Sympathikotonus. Dabei stellte er fest, daß bei den normo- und hyperreninämischen Patienten, die der Gruppe der Grenzwerthypertoniker in dieser Arbeit entsprechen, die Noradrenalinkonzentration im Plasma erhöht war. Der Abfall des Herzzeitvolumens nach beta-Blockade war bei ihnen größer als bei den Gesunden. Der periphere Gefäßwiderstand konnte durch alpha-adrenerge Blockade gesenkt werden. Die Blutdruckwerte lagen nach vollständiger Blockade des autonomen Nervensystems mittels Atropin, Propanolol und Phentolamin im Normbereich. Aus diesen Befunden geht hervor, daß bei den normo-und hyperreninämischen Patienten der Sympathikotonus erhöht sein muß (27).
Zum weiteren fanden einige Autoren ein direktes Verhältnis zwischen der Höhe der PRA und den Gesamtkatecholaminen Adrenalin und Noradrenalin im Plasma (23,24).
Auch die Feststellung, daß eine Sympathikolyse durch beta-Blockade die PRA signifikant senkt und den circadianen Rhythmus der Reninsekretion aufhebt sowie die episodischen Sekretionsphasen unterdrückt, stützt die obige Annahme (8o).

Grundsätzlich ist es allerdings auch möglich, daß die PRA in der Kausalität ihrer Beziehung zum Sympathikotonus der primäre Faktor ist. So wurde im Tierversuch eine Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems durch Infusion von Angiotensin erreicht (5,6,34,53).
Ferner wurde bei Patienten mit Nierenarterienstenose, bei der eine Erhöhung der PRA typisch ist, ein hoher Sympathikotonus festgestellt (36,37).

Auch unter Stimulation zeigte sich bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie ein Verhalten der PRA, das möglicherweise durch einen erhöhten Sympathikotonus erklärt werden kann. So reagierten sie nach Stimulation durch Orthostase und Diuretikagabe mit einem starken Anstieg der PRA und PA, während bei den Patienten mit stabilem Hypertonus diese Empfindlichkeit in der Regulation nicht nachweisbar war. Es ist möglich, daß die Erhöhung der Reninsekretion nach Stimulation (14,33,39,42,85) im wesentlichen durch einen Aktivitätsanstieg des sympathischen Nervensystems vermittelt wird.

Ein Zusammenhang zwischen Körperhaltung, Sympathikotonus und PRA wird von verschiedenen Autoren beschrieben (26,33). So untersuchte Stokes eine Untergruppe von Hypertonikern, deren PRA in Ruhe und nach Stimulation signifikant höher war als in der Gruppe der Gesamthypertoniker und in der gesunden Gesamtbevölkerung. Er fand bei dieser Untergruppe eine gesteigerte Reaktion des sympathischen Nervensystems auf plötzliche Körperneigung, die durch Messung der Noradrenalinexkretion im Urin bestimmt wurde (26).

Die Synapsen adrenerger Nerven und die reninproduzierenden Zellen (4) liegen so dicht beieinander, daß man einen direkten Einfluß von Katecholaminen auf die Reninsekretion unter Umgehung des Vas afferens und der Macula densa vermuten kann (82).

Für einen direkten Einfluß des sympathischen Nervensystems auf die PRA spricht auch die Feststellung, daß diese nach elektrischer Reizung der afferenten Nierennerven ansteigt (16,43,73).

Ebenso steigt die PRA nach intravenöser Gabe von Katecholaminen bzw. Isoproterenol an (22,43,73).

Auch eine endogene, insulininduzierte Stimulation der Katecholaminausschüttung führt zu einem Anstieg der PRA (14,33,84).

Weiterhin bewirkt die elektrische Reizung der Medulla oblongata eine Steigerung der Reninsekretion. Nach Denervierung der Nieren bleibt die elektrische Reizung ohne Wirkung (59).

Insgesamt kann man aus diesen Befunden schließen, daß das Verhalten der Plasma-Reninaktivität bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie Ausdruck einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems ist.

Die Patienten mit stabiler Hypertonie unterschieden sich von den Patienten mit Grenzwerthypertonie in vielen Parametern.
Ihr Blutdruck lag definitionsgemäß stets über 160/95 mmHg.

Die Reninsekretion war bei ihnen völlig anders als bei den Grenzwerthypertonikern. Die einzelnen Werte der PRA waren deutlich niedriger , ein signifikanter Anstieg in den Morgenstunden fehlte. Dieses Verhalten ist möglicherweise Ausdruck eines verminderten beta-adrenergen Tonus. Denn auch bei Patienten mit Grenzwerthypertonie kann der circadiane Rhythmus der Reninsekretion aufgehoben werden, wenn deren erhöhte sympathische Aktivität durch beta-Blokkade gesenkt wird (68).

Einen qualitativ ähnlichen Rhythmus wie bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie wies die Plasma-Aldosteronkonzentration der Patienten mit stabilem Hypertonus auf. Doch die Aldosteronkonzentrationen lagen im Mittel niedriger als bei den Grenzwerthypertonikern. Die Patienten zeigten also trotz einer absolut niedrigeren PRA eine dazu unverhältnismäßig hohe PA.
Diese Dissoziation zwischen PRA und PA wird auch von anderen Autoren beschrieben. So läßt sich insbesondere bei älteren Patienten mit essentieller hyperreninämischer Hypertonie , aber auch bei verschiedenen Hypertonieformen unter Kochsalzbelastung diese Dissoziation feststellen (11,15,38,5o,58,76).

Kalium, dem eine Aldosteronstimulation und eine Reninsuppression zugeschrieben wird, (1,1o,64,81), scheidet bei den hier untersuchten Patienten als ursächlicher Faktor aus. Die Serumkaliumkonzentrationen lagen im Normbereich und zeigten keinerlei Schwankungen.

Unter Stimulation durch Orthostase und Diuretikagabe lagen die absoluten Werte der PRA und PA bei den Patienten mit stabiler Hypertonie insgesamt niedriger als bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie. Die Reaktion auf Stimulation durch Orthostase und Furosemid war im Gegensatz zu den bei den Grenzwerthypertonikern erhobenen Befunden verhalten. Die einzelnen Werte lagen im unteren Normbereich. Dies könnte möglicherweise auch hier Ausdruck eines verminderten Sympathikotonus sein (82).

Diese Annahme wird durch die Beobachtung Eslers gestützt, daß bei Patienten mit hyporeninämischer Hypertonie nach Lagewechsel die Noradrenalinexkretion im Urin im Vergleich zu Grenzwerthypertonikern niedrig ist (26).

Auch andere Autoren fanden nach Einteilung der Hypertoniker in Renin-Untergruppen bei den hyporeninämischen Patienten eine relativ niedrige Noradrenalinexkretion nach physiologischer Stimulatio des sympathischen Nervensystems (20).

Außerdem bestand eine umgekehrte Beziehung zwischen der Höhe des arteriellen Blutdrucks und der Reaktion des Sympathikus sowie der Reninsekretion auf Stimulation (35).

Die Ursache für die verminderte adrenerge Aktivität ist unklar. Nach Untersuchungen von Esler soll möglicherweise eine Zunahme des effektiven zentralen Blutvolumens eine Rolle spielen.

Von anderen Autoren konnte gezeigt werden, daß eine Aktivitätsverminderung des sympathischen Nervensystems durch eine Veränderung der renalen Hämodynamik zu einer Natriumretention führt (57,63).

Das Plasmavolumen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht gemessen. Doch könnte die Beobachtung einer verminderten Natriumausscheidung unter Kontrollbedingungen bei den Patienten mit stabiler Hypertoni für das Vorliegen einer Natriumretention sprechen. Unter Kontrollbedingungen war die Natriumexkretion bei ihnen niedriger als bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie. Nach Gabe von Furosemid kam es bei den Patienten mit stabiler Hypertonie zu einem deutlich höheren Anstieg der 24-Stunden-Natriumausscheidung als bei den Grenzwerthypertonikern, bei denen eine signifikante Wirkung des Diuretikums nicht nachweisbar war. Das unterschiedliche Verhalten der renalen Natriumausscheidung könnte Unterschiede in der Größe des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens reflektieren.

Nimmt man eine solche Volumenzunahme an, so ist es unwahrscheinlich daß hierfür eine erhöhte Mineralocorticoidaktivität verantwortlich ist. Die Aldosteronkonzentration war bei den Patienten mit stabiler Hypertonie nur etwa halb so hoch wie bei den Grenzwerthypertonikern Auch ein Mineralocorticoidexzess anderer Genese scheidet wegen der normalen Kaliumwerte weitgehend aus.

Ebenfalls ließen sich keine Unterschiede im Glomerulumfiltrat zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen.

Bei 27 Patienten mit Grenzwerthypertension und 9 Patienten mit stabiler Hypertension wurde das Verhalten von PRA und PA untersucht. Es stellten sich Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen heraus, deren Ursachen im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden konnten.
Aus den Untersuchungsergebnissen lassen sich jedoch möglicherweise Konsequenzen für eine gezieltere Hochdrucktherapie ableiten.

Die Grenzwerthypertoniker zeigten eine normale bis hohe PRA. Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde sprechen ebenso wie die Befunde anderer Autoren dafür, daß bei diesen Hypertonikern eine erhöhte sympathische Aktivität vorliegt. Es konnte gezeigt werden, daß bei diesen Patienten eine Senkung des Blutdrucks durch beta-Blockade erreicht werden kann (68).

Die Patienten mit stabilem Hypertonus unterschieden sich von den Grenzwerthypertonikern durch eine erniedrigte PRA, einen niedrigen Sympathikotonus und möglicherweise ein erhöhtes extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen. Für sie käme als gezielte Hypertonus-Therapie die Gabe von Diuretika in Frage.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Plasma-Reninaktivität (PRA) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PA) sowie die Natrium-Exkretion im 24 Stunden-Sammelurin vor und nach Diuretikagabe wurden bei 36 jugendlichen, männlichen essentiellen Hypertonikern (27 Patienten mit Grenzwerthypertonie, 9 Patienten mit stabilem Hypertonus) untersucht.

Die Blutentnahmen für die Hormonbestimmungen erfolgten unter stationären Bedingungen zwischen 22.oo und o6.oo Uhr in überwiegend halbstündlichen Intervallen sowie unter ambulanten Bedingungen nach Stimulation der Reninsekretion durch Diuretikagabe und aktive Orthostase.

Die Patienten mit Grenzwerthypertonie zeigten eine typische circadiane Rhythmik der PRA und PA mit niedrigen Werten vor Mitternacht und einem Anstieg in den frühen Morgenstunden.
Qualitativ entsprechen diese Ergebnisse den Befunden, die bei normotensiven Patienten erhoben worden sind. Quantitativ lagen die Werte im oberen Normbereich und darüber.

Bei den Patienten mit stabilem Hypertonus fanden sich eine deutlich niedrigere PRA und PA. Ein circadianer Rhythmus der PRA konnte nicht nachgewiesen werden, während die PA eine rhythmische Sekretion mit Werten im unteren Normbereich zeigte. Bezogen auf die PRA bestand hier ein relativer Aldosteronismus, als dessen ursächlicher Faktor eine erhöhte Serum-Kaliumkonzentration ausgeschlossen werden konnte.

Unter Stimulation durch intravenöse Diuretikagabe (4o mg Furosemid, Lasix^{R}) und aktive Orthostase zeigten die Patienten mit Grenzwerthypertonie einen starken Anstieg der PRA und PA.

Diese Empfindlichkeit war bei den Patienten mit stabilem Hypertonus nicht nachweisbar. Hier kam es nach Stimulation zu keinem oder nur zu einem sehr geringgradigen Anstieg der PRA und PA.

Die Natriumausscheidung im 24 Stunden-Sammelurin stieg bei den Grenzwerthypertonikern nach Gabe von Furosemid nur gering an.

Bei den Patienten mit stabilem Hypertonus war die Natriumexkretion unter Kontrollbedingungen geringer als bei den Grenzwerthypertonikern, während nach Diuretikagabe eine deutliche Mehrausscheidung von Natrium beobachtet werden konnte.

Die bei den Grenzwerthypertonikern festgestellte Erhöhung der Reninwerte und die Empfindlichkeit der Reaktion auf Stimulationsversuche ist sehr wahrscheinlich Ausdruck einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems. Die erhöhten Reninwerte scheinen keine kausale Rolle bei der Erhöhung des Blutdrucks zu spielen.

Bei den Patienten mit stabilem Hypertonus ist die niedrige und relativ starre Rhythmik der Plasma-Reninaktivität mit einer verminderten Aktivität des sympathischen Nervensystems vereinbar. Bei dieser Patientengruppe wird die Blutdruckerhöhung möglicherweise über zusätzliche Mechanismen wie ein erhöhtes Plasmavolumen als Folge einer renalen Natrium- und Wasserretention aufrechterhalten.

Wenn sich die Aktivität des sympathischen Nervensystems in der Höhe und Rhythmik der Plasma-Reninaktivität wiederspiegelt, erscheint eine Einteilung der Patienten mit essentieller Hypertonie gemäß des Verhaltens des Ruhe-PRA-Profils sinnvoll und ist ein möglicher Weg zu einer gezielteren und damit effektiveren Therapie.
Bei den Patienten mit Grenzwerthypertonie wäre demnach eine Senkung des Blutdrucks durch beta-Blockade sinnvoll, während die Patienten mit stabilem Hypertonus gezielter mit Diuretika behandelt werden könnten.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABBRECHT P.H.
VANDER A.J.
Effect of chronic potassium deficiency of plasma renin activity
J.Clin.Invest. 49: 151o-1516, 197o

2. ALEXANDRE P.H.
MENARD J.
CHEVILLARD C.
et al.
Increased plasma renin activity induced in rats by physostigmin and effects of alpha- and beta-receptor blocking drugs thereon
European J. Pharmacol. 12: 127-131, 197o

3. ARMBRUSTER H.
VETTER W.
BECKERHOFF R.
et al.
Diurnal variations of plasma aldosterone in supine man : Relationship to plasma renin activity and plasma cortisol
Acta Endocrinologica 8o : 95-1o3, 1975

4. BRAJAS L.
LATTA H.
Structure of the juxtaglomerular apparatus
Circ.Res. 21 : Suppl. II, 15-28,1967

5. BENELLI G.
BELLA D.D.
GANDINI A.
Angiotensin and peripheral sympathetic nerve activity
Br.J.Pharmacol. 22 : 211-216, 1964

6. BICKERTON R.K.
BUCKLEY J.P.
Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension
Pro.Soc.Exp.Biol.Med. 1o6 : 834-836, 1961

7. BLAINE E.H.
DAVIS J.O.
PREWITT R.L.
Evidence for a renal vascular receptor in control of renin secretion
Am.J.Physiol. 22o : 1593-1597, 1971

8. BLAINE E.H.
DAVIS J.O.
WITTY R.T.
Renin release after hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa
Circ.Res. 27 : 1o81-1o89, 1971

9. BRUNNER H.R.
GAVRAS H.
LARAGH J.H.
Hypertension in man. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade
Circ.Res. 34 and 35 : Suppl. I, 35-46,1974

1o. BRUNNER H.R.
BAER L.
SEALEY J.E.
et al.
The influence of potassium administration and of potassium deprivation on plasma renin in normal and hypertensive subjects
J.Clin.Invest. 49 : 2128-2138, 197o

11. BÜHLER F.R.
LARAGH J.H.
SEALEY J.E.
et al.
Plasma aldosterone -renin interrelationships in various forms of essential hypertension : Studies using a rapid assay of plasma aldosterone
Am.J.Cardiol. 32 : 554-561, 1973

12. BÜHLER F.R.
LARAGH J.H.
VAUGHAN E.D.
Antihypertensive action of propanolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension
Am.J.Cardiol. 32 : 511-522, 1973

13. BÜHLER F.R.
BURKART F.
LÜTOLD B.
Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age : A pharmacological tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension
Am.J.Cardiol. 36 : 353-369, 1975

14. COHEN E.L.
CONN J.W.
ROVNER D.R.
Postural augmentation of plasma renin activity and aldosterone excretion in normal people
J.Clin.Invest. 46 : 418-428, 1967

15. COLLINS R.D.
WEINBERGER M.H.
DOWDY A.J.
et al.
Abnormally sustained aldosterone secretion during salt loading in patients with various forms of benign hypertension. Relation to plasma renin activity
J.Clin.Invest. 49 : 1415-1426, 197o

16. COOTE J.H.
JOHNS E.J.
MACLEOD V.H
et al.
Effect of renal nerve stimulation, renal blood flow and adrenergic blockade on plasma renin activity in the cat
J.Physiol. (Lond.) 226 : 15-36, 1972

17. CRANE M.G.
et al.
Effect of ethinyl estradiol (Estinyl) on plasma renin activity
J.Clin.Endocrin. 26 : 1403.1406, 1966

18. CRANE M.G.
HARRIS J.J.
Plasma renin activity and aldosterone excretion rate in normal subjects
J.Clin.Endocrinol.Metab. 29 : 558-562,1969

19. CRANE M.G.
HARRIS J.J.
Effect of aging on renin activity and urinary aldosterone levels
55 th meeting of the Endocrine Society, June 1973, pA-74

20. CRANE M.G.
HARRIS J.J.
JOHNS V.J.
Hyporeninemic hypertension
Am.J.Med. 52 : 457-466, 1972

21. DAVIS J.O.
The control of renin release
Am.J.Med. 8 : 405-411, 1977

22. DE CHAMPLAIN J.
GENEST J.
VEYRAT R.
et al.
Factors controlling renin in man
Arch.Intern.Med. 117 : 355-363, 1966

23. DE QUATTRO V.
CHAN S.
Raised plasma catecholamines in some patients with primary hypertension
Lancet I : 806-809, 1972

24. DE QUATTRO V.
MIURA Y.
Neurogenic factors in human hypertension : mechanism or myth
Am.J.Med. 55 : 362-378, 1973

25. DUSTAN H.P.
TARAZI R.C.
FROHLICH E.D.
Functional correlates of plasma renin activity in hypertensive patients
Circ.41 : 555-567, 1967

26. ESLER M.D.
NESTEL P.J.
Renin and sympathetic nervous system responsiveness to adrenergic stimuli in essential hypertension
Am.J.Cardiol. 32 : 643-649, 1973

27. ESLER M.D.
JULIUS S.
et al.
Mild high-renin essential hypertension
New England Journal of Medicine 8 : 405-411, 1977

28. ESLER M.D.
Sympathetic nervous activity and renin status in essential hypertension : key to the puzzle of antihypertensive action of beta-adrenoceptor antagonists ?
Am.J.Cardiol. : 27-39, 1975

29. ESLER M.D.
JULIUS S.
et al.
Relation of renin status to neurogenic vascular resistance in borderline hypertension
Am.J.Cardiol. 36 : 708-715, 1975

30. ESLER M.D.
Effect of practolol on blood pressure and renin release in man
Clin.Pharmacol.Ther. 15 : 484-489, 1973

31. EPSTEIN S.E.
ROBINSON B.F.
KAHLER R.L.
et al.
Effects of beta adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man
J.Clin.Invest. 44 : 1745-1753, 1965

32. ESCH I.
GAUL G.
PLACHATA P.
Plasma-Renin-Aktivität bei Hochdrucktherapie mit Diuretika
Wr.Klin.Wschr. 54-58

33. FASOLA A.F.
MARTZ B.L.
HELMER O.M.
Plasma renin activity during supine exercise in offspring of hypertensive patients
J. Appl.Physiol. 25 : 410-415, 1968

34. FERRARIO C.M.
GILDENBERG P.L.
Mc CUBBIN J.W.
Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system
Circ. Res. 30 : 257-262, 1972

35. FRANCIOSA J.A.
FREIS E.D.
CONWAY J.
Antihypertensive and hemodynamic properties of the new beta-adrenergic blocking agent timolol.
Circ. 48 : 118-124, 1973

36. FROHLICH E.D.
TARAZI R.C.
ULRYCH M.
et al.
Tilt test for investigating a neutral component in hypertension : its correlation with clinical characteristic
Circ. 36 : 387-393, 1967

37. FROHLICH E.D.
ULRYCH M.
TARAZI R.C.
et al.
A hemodynamic comparison of essential and renovascular hypertension.
Cardiac output and total peripheral resistance in supine and tilted patients
Circ. 35 : 289-297, 1967

38. GRIM C.
WINNACKER J.
PETERS T.
et al.
Low renin, "normal" aldosterone and hypertension : circadian rhythm of renin aldosterone, cortisol and growth hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 : 247-256, 1974

39. GORDON R.D.
KUCHEL O.
LIDDLE G.W.
et al.
Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man
J. Cli.Invest. 46 : 599-605, 1967

40. HABER E.
KOERNER T.
PAGE L.B.
et al.
Application of a radio-immuno-assay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects
J.Clin.Endocrinol. 29 : 1349-1355,1969

41. HELMER C.M.
JUDSON W.E.
Metabolic studies on hypertensive patients with suppressed plasma renin activity not due to hyperaldosteronism
Circ. 38 : 965-976, 1968

42. HODGE R.L.
LOWE R.D.
VANE J.R.
Effects of alteration of blood volume on the concentration of circulating angiotensin in anaesthetized dogs
J.Physiol.Lond. 185 : 613-617, 1966

43. JONSON J.A.
DAVIS J.O.
WITTY R.T.
Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney
Circ. Res. 29 : 646-653, 1971

44. JOSE A.
CROUT J.R.
KAPLAN N.M.
Suppressed plasma renin activity in essential hypertension, roles of plasma volume, blood pressure and sympathetic nervous system
Ann. Intern. Med. 72 : 9-16, 1970

45. KATZ F.H.
ROMFH P.
et al.
Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40 : 125-134, 1975

46. KATZ F.H.
ROMFH P.
Plasma aldosterone and renin activity during the menstrual cycle
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 : 819-821, 1972

47. KLUMPP F.
KLAUS D.
et al.
Das Verhalten des Plasma-Aldosterons und der Plasma-Reninaktivität bei primärer und renaler Hypertonie unter Stimulations- und Suppressionsbedingungen
Klin. Wschr. 53 : 221-229, 1975

48. LARAGH J.H.
Renin profiling and drug therapy, childhood hypertension, prorenin, the physiology of renin secretion
Am. J. Cardiol. 37 : 635-636, 1976

49. LARAGH J.H.
SEALEY J.E.
LEDINGHAM J.G.G.
et al.
Oral contraceptives : renin, aldosterone, and high blood pressure
JAMA 201 : 918-922, 1967

50. LARAGH J.H.
SEALEY J.E.
BRUNNER H.R.
The control of aldosterone secretion in normal and hypertensive man : abnormal renin-aldosterone patterns in low renin hypertension
Am. J. Med. 53 : 649-663, 1972

51. LARAGH J.H.
Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension : the use of renin and aldosterone profiles
Am. J. Med. 55 : 261-274, 1973

52. LOEFFLER J.R.
STOCKIGT J.R.
GANONG W.F.
Effects of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation of the renal nerves
Neuroendocrinology 10 : 129-138, 1972

53. Mc CUBBIN J.W.
PAGE J.H.
Renal pressor system and neurogenic control of arterial pressure
Circ. Res. 12 : 553-558, 1971

54. MEURER K.A.
Die Bedeutung des sympathiko-adrenergen Systems für die Reninfreisetzung
Klin. Wschr. 49 : 1001 - 1014, 1971

55. MURPHY B.P.
ENGELBERG W.
PATTEEC J.
Simple method for the determination of plasma corticoids
J. Clin. Endocrin. 23 : 293-300, 1963

56. NASH E.D.
Renin release : further evidence for the role of a tubular natriastat (abstract)
Proc. Amer. Ass. Nephrol. 51 : 1969

57. NIES A.S.
Mc NEIL J.S.
SCHRIER R.W.
Mechanism of increased sodium reabsorption during propanolol administration
Circ. 44 : 596-604, 1971

58. OPARIL S.
VASSAUX C.
SANDERS C.A.
Role of renin in acute postural homeostasis
Circ. 41 : 89-95, 1970

59. PASSO S.S.
ASSAYKEEN T.A.
OTSUKA K.
et al.
Effect of stimulation of the medulla oblongata on renin secretion in dogs
Neuroendocrinol. 7 : 1-10, 1971

60. PRICHARD B.N.C.
Variation in the modification of cardiovascular responses by sympathetic inhibitory drugs
Proc. Roy. Soc. Med. 62 : 84, 1969

61. REIN H.
SCHNEIDER M.
Einführung in die Physiologie des Menschen
Springer Verlag Heidelberg, 256 - 257, 1971

62. SAMBHI M.P.
CRANE M.G.
GENEST J.
Essential hypertension: New concepts about mechanism
Ann. Intern. Med. 79 : 411-424, 1973

63. SCHALEKAMP M.A.D.H.
SCHALEKAMP-KUYKEN M/P/A
BIRKENHÄGER W.H.
Abnormal renin hemodynamics and renin suppression in hypertensive patients
Clin. Sci. 38 : 159-166, 1964

64. SEALEY J.E.
CLARK J.
BULL M.B.
et al.
Potassium balance and the control of renin secretion
J. Clin. Invest. 49 : 2119-2127, 1970

65. SHADE R.E.
DAVIS J.O.
JOHNSON J.A.
et al.
Mechanism of action of angiotensin II and antidiuretic hormone on renin secretion
Am J. Physiol. 224 : 926-929, 1973

66. SIEGENTHALER W.
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage, 322-324, 1973

67. STREETEN D.H.P.
ANDERSON G.H.
FREIBERG J.M.
et al.
Use of an angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertension
New Engl. J. Med. 292 : 657-662, 1975

68. STUMPE K.O.
KOLLOCH R.
VETTER H.
GRAMANN W.
et al.
Acute and long term studies of the mechanism of action of beta-blocking drugs in lowering blood pressure
Am. J. Med. 60 : 853-865, 1976

69. STUMPE K.O.
VETTER H.
HESSENBRUCH V.
et al.
Einfluß einer chronischen beta-Rezeptorenblockade auf Blutdruck, Renin-, Aldosteron- und Cortisol-sekretion bei essentieller Hypertension
Klin. Wschr. 53 : 907-911, 1975

70. STUMPE K.O.
GRAMANN W.
VETTER H.
et al.
Effect of acute and chronic beta-adrenergic blockade on blood pressure and the renin angiotensin aldosterone system in essential hypertension
Internationales Hypertoniesymposium, Moskau, 1975

71. THURAU K.
DAHLHEIM H.
GRÜNER A.
Activation of renin in the single juxtaglomerular apparatus by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa
Circ. Res. 3o : Suppl. 2 : 182-186, 1972

72. TOBIAN L.
TOMBOULIAN
JANECEK J.
Effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney
J. Clin. Invest. 38 : 6o5-61o, 1959

73. VANDER A.J.
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anaesthetized dogs
Am. J. Physiol. 2o9 : 659-662, 1965

74. VANDER A.J.
CARLSON J.
Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anaesthetized dogs
Circ. Res. 25 : 145-152, 1969

75. VANDER A.J.
MILLER R.
Control of renin secretion in the anaestetized dog
Am. J. Physiol. 2o7 : 537-547, 1964

76. VETTER H.
ALASSO J.
APPENHEIMER M.
et al.
Renin- und Aldosteronsekretion bei essentieller Hypertonie
Schweiz. Med. Wschr. Im Druck

77. VETTER H.
VETTER W.
High titre antiserum specific to aldosterone
J.Steroid Biochem. 5 : 197-2o2, 1974

78. VETTER H.
VETTER W.
SIEGENTHALER W.
Preparation of an antiserum specific to aldosterone and its application in radioimmunoassay. Symposium on radioimmunoassay and related procedures in medicine
International Atomic Energy Agency, Wr.Vol. I : 429-436, 1974

79. VETTER W.
VETTER H.
SIEGENTHALER W.
Radioimmunoassay for aldosterone without chromatographie. 2. determination of plasma aldosterone
Acta Endocrinologica (Kbh) 74 : 558-567, 1973

8o. VETTER W.
ZARUBA K.
ARMBRUSTER H.
et al.
Effect of propanolol and pindolol on renin secretion in normal supine man
Klin. Wschr. 53 : 7o9-711, 1975

81. VEYRAT R.
BRUNNER H.R.
MANNING E.L.
et al.
Inhibition de l'activité de la rénine plasmatique par le potassium
J. Urol. Nephrol. (Paris) 3 : 271-275, 1967

82. WAGERMARK J.
UNGERSTEDT U.
LJUNGQUIST A.
Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells of the kidney
Circ. Res. 22 : 149-153, 1968

83. WALLACE J.M.
Hemodynamic lessions in hypertension
Am. J. Cardiol. 36 : 67o-684, 1975

84. WERNING C.
FISCHER N.
KAIP N.
et al
Erhöhte Reninstimulation nach Orthostase bei labiler oder Grenzwerthypertonie
Dtsch. Med. Wschr. 27 : 1038-1039, 1972

85. WINER N.
CHOKSHI D.S.
YOON M.S.
et al.
Adrenergic receptor mediation of renin secretion
J.Clin. Endocrin. 29 : 1168-1175, 1969

86. WITTY P.T.
DAVIS J.O.
JOHNSON J.A.
et al.
Effects of papaverine and hemorrhage on renin secretion in the nonfiltering kidney
Am. J. Physiol. 221 : 1666-1671, 1971

87. WOODS J.W.
LIDDLE S.W.
STAUT E.G.
Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin
Arch. Intern. Med. 123 : 366-370, 1969

Herrn Prof. Dr. med. K. O. Stumpe danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Beratung bei der wissenschaftlichen Bearbeitung.

Herrn D. med. R. Kolloch danke ich für seine freundliche Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 25. Mai 1952 als Tochter des Architekten Hans Dirkx und seiner Ehefrau Helga geb. Süppel in Plauen geboren.

1959 - 1963	Grundschule Willich
1963 - 1971	Marienschule Krefeld, neusprachliches Gymnasium
1971	Abitur
1971 - 1978	Studium der Humanmedizin in Berlin und Bonn
1972	Naturwissenschaftliche Vorprüfung in Berlin
1974	Ärztliche Vorprüfung in Bonn
1975	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Bonn
1977	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Bonn
1977 - 1978	Praktisches Jahr im Malteser Krankenhaus in Bonn
1978	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Bonn
1978	Approbation als Ärztin

Seit 1974 bin ich mit dem Architekten Reinhard Vogt verheiratet. Im April 1978 wurde unser Sohn Christoph geboren.

Nach meinem Staatsexamen beschäftigte ich mich mit der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Stumpe und Herrn Dr. med. Kolloch.